

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-57587

⑤ Int. Cl.⁴

C 07 D 487/04

識別記号

1 4 2

1 4 6

ACL

庁内整理番号

7169-4C

7169-4C

④ 公開 昭和61年(1986)3月24日

// A 61 K 31/505

審査請求 未請求 発明の数 2 (全41頁)

⑬ 発明の名称 縮合複素環誘導体および抗潰瘍剤

⑭ 特 願 昭59-181464

⑮ 出 願 昭59(1984)8月29日

⑯ 発 明 者 平 井 健 太 郎 京都市下京区寺町通松原下ル植松町720

⑰ 発 明 者 堤 内 正 美 枚方市小倉東町33-3

⑱ 出 願 人 塩野義製薬株式会社 大阪市東区道修町3丁目12番地

⑲ 代 理 人 弁理士 岩崎 光隆

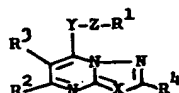
明 細 書

1. 発明の名称

縮合複素環誘導体および抗潰瘍剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R¹ は水素、置換もしくは非置換のアルキル、アルカノイル、ベンゾイル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換の複素環基、または

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---CH}_2\text{---CH=C---CH}_2\text{---} \end{array} \text{ }_p \text{H};$$
R² は水素、

アルキル、または置換もしくは非置換のフェニル

; R³ および R⁴ は互いに同一または異なつて水素またはアルキル; X は N または C-R⁵, R⁵ は

水素、アルキル、アルコキシカルボニル、または

フェニル; Y は O、S → (O)_m, NH, または

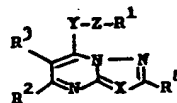
NH-(CH₂)_n-A; Z は単結合, CH₂, また

は NH; p は 2 から 5 の整数; m は 0, 1, また

は 2; n は 1, 2, または 3; A は単結合または S をそれぞれ表わす。但し、NH-(CH₂)_n-A は N で縮合複素環に結合するものとする。)

で示される化合物またはその酸付加塩。

(2) 一般式:



(式中、R¹ は水素、置換もしくは非置換のアルキル、アルカノイル、ベンゾイル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換の複素環基、または

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---CH}_2\text{---CH=C---CH}_2\text{---} \end{array} \text{ }_p \text{H};$$
R² は水素、

アルキル、または置換もしくは非置換のフェニル; R³ および R⁴ は互いに同一または異なつて水素またはアルキル; X は N または C-R⁵, R⁵ は

水素、アルキル、アルコキシカルボニル、または

フェニル; Y は O、S → (O)_m, NH, または

NH-(CH₂)_n-A; Z は単結合, CH₂, また

は NH; p は 2 から 5 の整数; m は 0, 1, また

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}$; Zは単結合, CH_2 , または NH ; pは2から5の整数; mは0, 1, または2; nは1, 2, または3; Aは単結合またはSをそれぞれ表わす。但し, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}$ はNで縮合複素環に結合するものとする。)

で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有することを特徴とする抗潰瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

イ. 発明の目的

産業上の利用分野

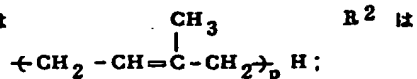
本発明の目的は抗潰瘍剤として用いられ得る新規な縮合複素環誘導体を提供することにある。

従来の技術

従来より抗潰瘍剤の開発が盛んに行われ、現在シメチジン (Cimetidine) が欧米および国内で、ラニチジン (Ranitidine) が欧米で市販されている。

縮合複素環誘導体で抗潰瘍作用の見い出されているものとしてはゾリミジン (Zolimidine) [特公昭43-7954], 2-メチル-8-(フ

(式中、 R^1 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、アルカノイル、ベンゾイル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換の複素環基、または



水素、アルキル、または置換もしくは非置換のフェニル; R^3 および R^4 は互いに同一または異なつて水素またはアルキル; XはNまたはC- R^5 , R^5 は水素、アルキル、アルコキシカルボニル、またはフェニル; YはO、S→(O)_m, NH, または $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}$; Zは単結合, CH_2 , または NH ; pは2から5の整数; mは0, 1, または2; nは1, 2, または3; Aは単結合またはSをそれぞれ表わす。但し, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}$ はNで縮合複素環に結合するものとする。)

上記定義において、置換もしくは非置換のアルキルとは置換もしくは非置換の C_1-C_5 アルキルを意味し、 C_1-C_5 アルキルとしては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-

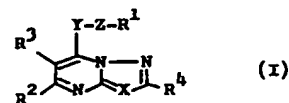
エニルメトキシ)イミダゾ(1, 2-a)ピリジン-3-アセトニトリル[特開昭56-113782]、およびトラゾドン (Trazodone) [特開昭58-39623]などの縮合ピリジン誘導体が挙げられる。

発明が解決しようとする問題点

従来シメチジンについては抗アンドロゲン作用、肝臓の代謝酵素活性阻害作用、精神障害誘発作用などの種々の副作用が報告されている。そのためこれらの副作用の軽減した抗潰瘍剤の開発が望まれてきた。

ロ. 発明の構成

本発明者らは、すぐれた抗潰瘍作用を示し、副作用の軽減した化合物の開発に早くから着手し、下記一般式(I)の新規な縮合複素環誘導体はその目的に合致することを見出した。



ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、neo-ペンチル、tert-ペンチルなどが挙げられ、置換基としてはヒドロキシ、フェニル、ジ(C_1-C_5 アルキル)アミノなどを例示し得る。アルカノイルとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、2-メチルプロピオニル、バレリル、3-メチルブチリル、2,2-ジメチルプロピオニル、などの C_1-C_5 アルカノイルなどが挙げられる。置換もしくは非置換のフェニルにおいて、置換基としてはハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、チオカルバモイルなどが挙げられる。さらに置換フェニルとして3,4-メチレンジオキシフェニルなど環状置換基を有するフェニルも例示し得る。ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを意味し、 C_1-C_5 アルキルとは前記と同意義を有する。 C_1-C_5 アルコキシとしてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブト

キシ、ローベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、neo-ベンチルオキシ、tert-ベンチルオキシなどが挙げられ、アルコキシカルガニルとは上記のC₁-C₅アルコキシを有するカルガニルを意味する。置換もしくは非置換の複素環基において複素環基としては2-ピリジル、3-ピリジル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルなどが挙げられ、置換基としてはC₁-C₅アルキル、C₁-C₅アルコキシ、グアニジノ、2-メチルグアニジノなどが挙げられる。アルキルとは前記と同意義のC₁-C₅アルキルを意味する。

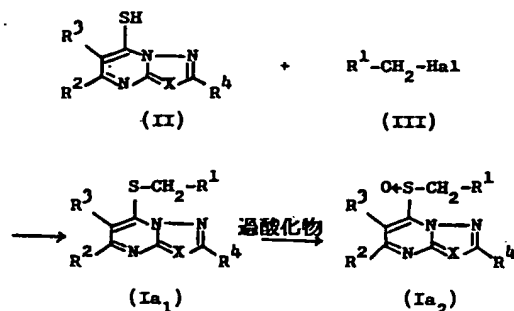
本発明化合物(I)は以下に示す方法に従って製造され得る。

- (i) YがS→(O)_mであり、ZがCH₂の場合
工程Aおよび/または工程Bにより製造できる。
(以下余白)

トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基などが挙げられる。溶媒としてはジメチルホルムアミド(以下、DMFと略す。)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド(以下、DMSOと略す。)、エーテル、テトラヒドロフラン(以下、THFと略す。))などのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを例示し得る。

さらに得られた化合物(Ia₁)を適当な溶媒中、冷却下の温度で過酸化物を加えた後、冷却下の温度または室温にて数時間反応させれば目的化合物(Ia₂)が得られる。反応に用いられ得る溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素系溶媒、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、エーテル、THF、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどの非プロトン性溶媒などが挙げられ、用いる過酸化物の性質に応じて適宜選択すればよい。過酸化物としては、過酸化水素、

工程 A



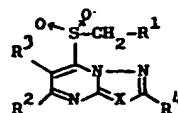
(式中、R¹, R², R³, R⁴ およびXは前記と同意義であり、Halはハロゲン(塩素、臭素、ヨウ素など)を表わす。)

上記の工程Aについて以下に説明する。

化合物(II)を塩基の存在下に適当な溶媒中に溶解または懸濁し、冷却下の温度で化合物(III)を加えた後、約0〜約150℃で数時間反応させれば目的化合物(Ia₁)が得られる。反応に用いられ得る塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基および、トリメチルアミン、

ヒドロ過酸化エチル、ヒドロ過酸化tert-ブチルなどのヒドロ過酸化物、または過酢酸、過安息香酸、ハロゲン化過安息香酸(例えば、3-塩化過安息香酸)などの過酸を用いればよい。ヒドロ過酸化物を用いる場合は、塩酸、硫酸などの鉱酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸、ルイス酸などの酸触媒を加えれば反応が促進される場合がある。

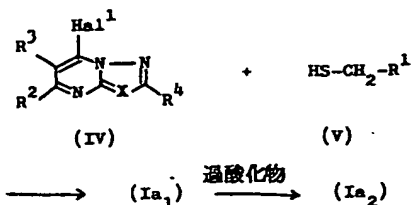
化合物(Ia₂)をさらに酸化して、YがS→(O)₂の下記化合物を得ることも可能である。



(式中、R¹, R², R³, R⁴, およびXは前記と同意義である。)

(以下余白)

工程 B



(式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , および X は前記と同意義であり、 Hal^1 はハロゲン (塩素、臭素、ヨウ素など) を表わす。)

上記の工程 B について以下に説明する。

塩基の存在下適当な溶媒中に冷却下の温度で化合物 (IV) および化合物 (V) を加え、室温から加熱下の温度で数分から数時間反応させて目的化合物 (Ia_1) を得る。反応に用いられ得る塩基としては水素化ナトリウム (油性懸濁液)、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の他、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属アルコラートなどを用い得る。溶媒としてはエーテル、THF、

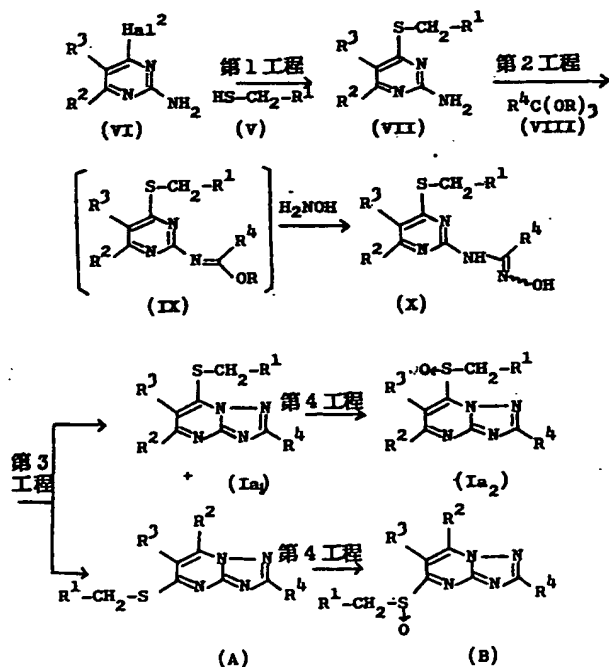
ジオキサン、グライム、ジグライム、ベンゼン、DMF、DMSO などまたはエタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒などを用い得る。

得られた化合物 (Ia_1) を酸化して化合物 (Ia_2) に導く反応は工程 A に記載した方法と同様にして行えばよい。

また Y が $\text{S} \rightarrow (\text{O})_m$ であり、かつ X が N である場合には上記方法の他、以下に示す別法によつても製造できる。

(以下余白)

別 法



(以下余白)

(式中、 R^1 , R^2 , R^3 , および R^4 は前記と同意義であり、 R はエステル形成基 (例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルなどのアルキルなど) を表わし、 Hal^2 はハロゲン (塩素、臭素、ヨウ素など) を表わす。

別法の第1～第4工程までの説明を次に示す。

第1工程

塩基を適当な溶媒中に加えた混合物中に冷却下の温度で化合物 (V) および化合物 (VI) を加え、室温付近の温度で数時間反応させて化合物 (VII) を得る。反応に用いられる塩基としては水素化ナトリウム (油性懸濁液)、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の他、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属アルコラートなどを用い得る。溶媒としてはエーテル、THF、ジオキサン、ベンゼン、DMF、DMSO の他、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒などが挙げられる。

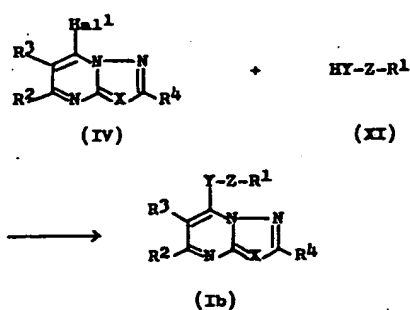
第2工程

化合物(VI)と化合物(VII)を加熱還流下に反応させてイミデート体(IX)を得た後、ヒドロキシルアミン塩酸塩および塩基の存在下に室温から加熱下の温度で反応させて化合物(X)を得る工程である。

化合物(VI)からイミデート体(IX)を得る反応に用いられ得る溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族系溶媒、酢酸エチルなどが挙げられる。酢酸を添加することにより反応が促進することがある。

次にイミデート体(IX)から化合物(X)を得る反応に用いられ得る塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルプロピルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基または水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基などがある。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒などが例示される。

(I) YがOでありZが単結合またはCH₂の場合およびYがNHでありZが単結合、CH₂、またはNHの場合



(式中、R¹, R², R³, R⁴, X, およびHal¹は前記と同意義であり、化合物(XI):HY-Z-R¹は具体的にはHO-R¹, HO-CH₂-R¹, H₂NR¹, H₂NCH₂R¹, およびH₂NHNR¹を表わす。)

上記工程は、先に説明した(I)の工程Bと同様に行い得る。即ち、

塩基の存在下、適当な溶媒中に冷却下の温度で化合物(IV)および化合物(XI)を加え、室温から加熱下の温度で数分から数時間反応させて目的化

第3工程

化合物(X)を適当な溶媒中で脱水縮合して目的化合物(Ia₁)および/または化合物(A)を得る工程である。

反応に用いられ得る脱水縮合剤としてはヨウ化・2-クロロ-1-メチルピリジニウム (CH₃-N⁺(C₅H₄Cl)⁻ I⁻)、

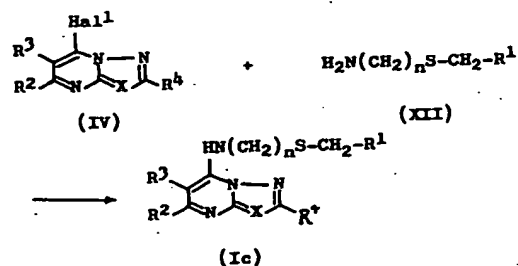
など複素環オニウム塩、二硫化炭素などが挙げられる。必要に応じて、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基を添加すればよい。化合物(Ia₁)と化合物(A)はクロマトグラフィーなどの常法により分離できる。

第4工程

化合物(Ia₁)を酸化して目的化合物(Ia₂)を得る工程である。本工程の反応は(I)の工程Aで記載したのと同様の方法により実施すればよい。化合物(A)も同様に酸化されて化合物(B)を生成し得る。

合物(Ib)を得る。反応に用いられ得る塩基としては水素化ナトリウム(油性懸濁液)、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の他、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属アルコラートなどを用い得る。溶媒としてはエーテル、THF、ジキサン、グリム、ジグリム、ベンゼン、DMF、DMSOなどまたはエタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒などを用い得る。

(II) YがNH-(CH₂)_nS (但し、Nがピリジン環に結合している)の場合



(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、および Hal^1 は前記と同意義である。)

Y が $NH-(CH_2)_nS$ 、(但し、 N がピリミジン環に結合している) の場合は上記工程式に従って合成し得る。例えば、化合物 (IV) および化合物 (IX) またはその塩を適当な溶媒中で塩基の存在下に反応させて目的化合物 (Ic) を得る。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、エーテル、THF などのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族系溶媒などが用いられ得る。塩基としては、トリエチルアミン、 N -メチルピロリジン、 N -エチルピロリジン、 N -メチルピペリジン、 N -エチルピペリジン、 N -メチルモルホリンなどの有機塩基などを用いるのが好ましい。反応は溶媒の加熱還流下の温度で行えば数時間で完了する。

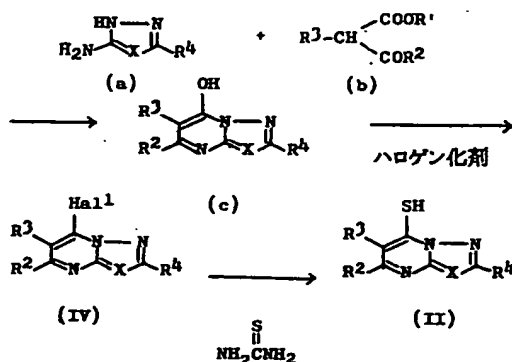
上記反応に用いる原料物質 (II) および (IV) は公知化合物 [J. Med. Chem. 1981, 24, 610 ~ 613 および J. Med. Chem. 1982, 25,

な溶媒中で反応させて化合物 (C) を得る。反応は、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒中で行えばよい。酢酸は無水の方が好ましい。溶媒の加熱還流下の温度で反応を行えば数時間で完了する。

次に溶媒の存在下もしくは不存在下に化合物 (C) にハロゲン化剤を加え、室温から溶媒の加熱還流下の温度で数分から数時間反応させて化合物 (IV) を得る。 N,N -ジメチルアニリン、 p -ジメチルアミノピリジンなどを用いれば反応が促進されることがある。ハロゲン化剤としては、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン、三ヨウ化リンなどのハロゲン化リンおよびオキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどのオキシハロゲン化リンなどを用いればよい。ここで得られた化合物 (IV) は (I) の工程 B において目的化合物 (Ia_1) および (Ia_2) の原料物質である。

さらに化合物 (IV) とチオ尿素とをエタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒中、溶媒の加熱還流下の温度で数分から数時間反応させ

235-242) であるか、または上記文献記載と同様の方法により次に示す工程式に従って合成される。



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、および Hal^1 は前記と同意義であり、 R' はエステル形成基 (例えば、メチル、エチル、イソプロピルなどのアルキル) を表わす。

上記において、化合物 (a) と化合物 (b) を適当

て、原料物質 (II) を得る。

Y が S 以外の場合も同様の反応により原料物質を得ることができる。

本発明目的化合物 (I) は製薬上許容される酸付加塩に変換し得る。この場合使用してもよい酸としては、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、アジピン酸、コハク酸などが挙げられる。

本発明目的化合物 (I) はヒトまたは動物に経口または非経口的に投与し得る。例えば、化合物 (I) は錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤などとして経口的に、また注射剤、座剤などとして非経口的に投与される。これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤などの添加剤を用いて周知の方法に従って製造される。

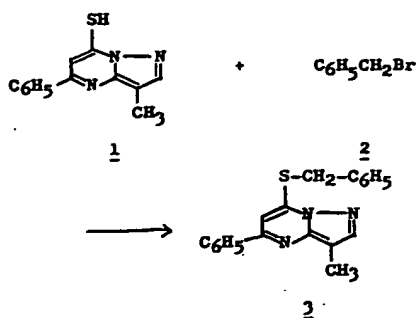
化合物 (I) を成人の消化性潰瘍疾患の治療に使用する場合、1~500 mg/回を1日1回または数回に分けて経口的または非経口的に投与すればよい。

以下に実施例および参考例を挙げて本発明実施

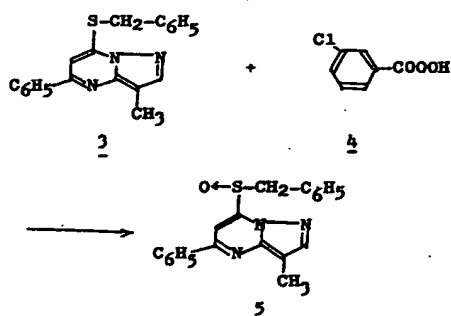
の態様を明らかにする。

実施例 1

(1) 7-ベンジルチオ-3-メチル-5-フェニル ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン 3



7-メルカプト-3-メチル-5-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン 1 3.6 g と炭酸カリウム（以下、 K_2CO_3 と略す。）2.1 g とを DMF 75 ml 中に懸濁し、0℃で臭化ベンジル 2 3.0 g を滴下後、混液を室温にもどし、3時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣を水に加え、酢酸エチル（以下、AcOEt と略す。）で抽出する。抽出液を水洗し、無水芒硝で乾燥し、溶媒



化合物 3 4.8 g をジクロロメタン 300 ml に溶かした溶液に m-クロロ過安息香酸 4（純度：80%）4.5 g を 0℃で徐々に加え、3時間攪拌する。析出する結晶を濾去し、母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付してジクロロメタンおよびジエチルエーテルで順次溶出後、n-ヘキサンで結晶化させて標記化合物 5 3.7 g（収率：74%）を得る。

m.p.: 139~141℃ (AcOEt - n-ヘキサンより再結晶)。

特開昭61- 57587 (7)

を留去して得られる残渣を n-ヘキサンで結晶化させて標記化合物 3 4.8 g（収率：97%）を得る。

m.p.: 126~127℃ (AcOEt - n-ヘキサンより再結晶)。

元素分析：($C_{20}H_{17}N_3S$ として)

計算値(%): C, 72.48; H, 5.17; N, 12.68;
S, 9.67

実測値(%): C, 72.54; H, 4.91; N, 12.46;
S, 9.71。

IR (Nujol): 1590 cm^{-1} 。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.17-8.13 (10H, m)。

(2) 7-ベンジルスルフィニル-3-メチル-5-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン 5

(以下余白)

元素分析：($C_{20}H_{17}N_3SO$ として)

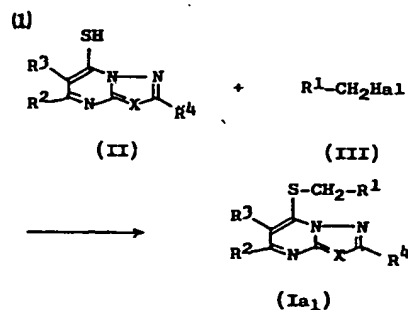
計算値(%): C, 69.14; H, 4.93; N, 12.09; S, 9.23

実測値(%): C, 69.10; H, 4.82; N, 12.04; S, 9.29。

IR (Nujol): 1610, 1080 cm^{-1} 。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.48 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.73-8.17 (10H, m), 7.20 (1H, s), 8.00 (1H, s)。

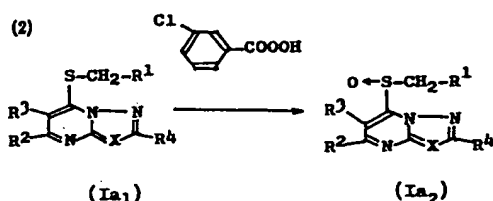
実施例 2~74



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同

意義であり、XはC-R⁵またはNであり、R⁵は前記と同意義であり、Halはハロゲン(塩素、臭素、ヨウ素など)を表わす。)

化合物(II)とK₂CO₃をDMF中に懸濁し、冷却下の温度または室温で化合物(III)または化合物(IV)の塩を加えた後、混液を室温にもどし、数時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣を水に加え、析出する結晶をろ取し、溶媒抽出後、抽出液を水洗し、乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して適当な溶離剤で溶出するか、または溶媒から結晶化させて化合物(Ia₁)を得る。



(式中、R¹, R², R³, R⁴. およびXは前記と同意義である。)

細を示し、さらに表3に化合物(Ia₂)の製造のための反応条件の詳細を示す。但し、実施例19, 27, 28, 40, 64, 65および74では化合物(Ia₂) (スルフィド体)の製造は行っていない。

表4に化合物(Ia₁)の物理恒数を示し、表5に化合物(Ia₂)の物理恒数を示す。但し以後の表1から表14中で用いる略号は以下の意味を有する。Ac: アセチル; Pr: プロピル; Et: エチル; Me: メチル; Ph: フェニル; 2-Py: 2-ピリジル; (d): 分解点; r.t.: 室温。

(以下余白)

化合物(Ia₁)をジクロロメタン中またはクロロホルム中に溶解し、冷却下の温度でm-クロロ安息香酸(純度80%)を加えた後、冷却下の温度または室温にて数時間攪拌し、室温付近の温度で次の(i), (ii), (iii)などの方法に従って後処理をして、化合物(Ia₂)を得る。

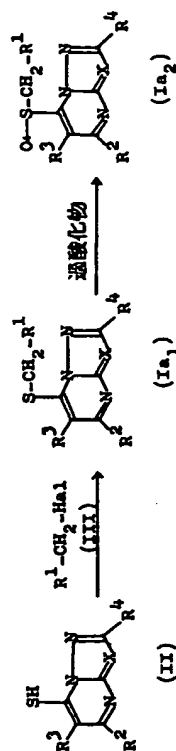
(i) 無水芒硝で乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、適当な溶媒で結晶化させる。

(ii) 飽和炭酸水素ナトリウム水および/または飽和塩化ナトリウム水などで洗浄し、無水芒硝などで乾燥し、必要に応じてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後に適当な溶媒で結晶化する。

(iii) 溶媒としてクロロホルムを用いた場合は、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を分離して水洗し、クロロホルムを留去する。

表1に実施例2~74で得られた化合物(Ia₁)および化合物(Ia₂)の構造および収率を示し、表2に化合物(Ia₁)の製造のための反応条件の詳細

表 1 (その1)

(A) $\text{X}=\text{O}-\text{R}^5$; $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ (水素原子) のとき

実施例 No	R ¹	R ²	R ⁵	収 率 (%)	
				化合物 (Ia ₁)	化合物 (Ia ₂)
2	2-Py	Ph	Me	99.0	61.0
3		Ph	Me	71.0	53.0
4	Ph	H	Me	97.1	80.9
5	2-Py	H	Me	94.2	66.2
6	Ph	Me	Me	92.4	97.2
7	2-Py	Me	Me	91.9	78.5
8	Ph	Ph	Ph	90.0	62.2
9	2-Py	Ph	Ph	76.4	53.6
10		Ph	Ph	70.9	49.3
11	Ph	H	H	93.9	93.0
12	2-Py	H	H	95.5	58.8
13	Ph	H	Ph	97.5	78.3
14	2-Py	H	Ph	92.8	64.3
15		H	Ph	97.4	33.0
16	Ph	Me	-COOEt	98.0	68.0
17	Ph	Me	H	93.9	95.9

表 1 (その2)

実施例 No	R ¹	R ²	R ⁵	収 率 (%)	
				化合物 (Ia ₁)	化合物 (Ia ₂)
18	2-Py	Me	H	91.5	62.1
19		Me	H	98.0	-
20	Ph	Me	Ph	72.9	78.8
21	2-Py	Me	Ph	89.7	63.9
22	Ph	Ph	H	88.2	82.0
23	2-Py	Ph	H	95.3	64.3
24		Ph	H	99.1	35.7
25		Ph	H	97.1	98.5
26		Ph	H	83.3	85.5
27	-COPh	Ph	H	89.6	-
28		Ph	H	81.7	-

表 1 (その 8)

(B) X=H (窒素原子) のとき











実施例 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収 率 (%)	
					化合物 (I _h)	化合物 (I _h)
29	H	Me	Me	H	73.0	70.0
30	Ph	Me	Me	H	99.0	74.0
31		Me	Me	H	99.0	52.0
32		Me	Me	H	93.0	72.0
33		Me	Me	H	92.0	83.0
34		Me	Me	H	99.0	83.0
35		Me	Me	H	93.0	75.0
36		Me	Me	H	100.0	83.0
37		Me	Me	H	96.0	68.0
38		Me	Me	H	99.0	84.0
39	2-Py	Me	Me	H	46.0	14.0
40		Me	Me	H	84.0	-
41	H	Me	Me	Me	39.0	83.0
42	Ph	Me	Me	Me	78.0	48.0
43		Me	Me	Me	42.0	75.0

表 1 (その 4)















実施例 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収 率 (%)	
					化合物(I _h)	化合物(I _h)
44		Me	Me	Me	78.0	64.0
45		Me	Me	Me	32.0	60.0
46		Me	Me	Me	64.0	83.0
47	2-Py	Me	Me	Me	41.0	14.5
48	Ph	Me	Et	H	99.0	43.0
49		Me	Et	H	99.0	68.0
50		Me	H	H	93.4	62.6
51		Me	H	H	89.2	91.0
52		Me	H	H	94.0	74.3
53		Me	H	H	97.2	-100
54		Me	H	H	93.0	93.2
55		Me	H	H	96.0	86.4
56		Me	H	H	-100.0	83.2
57		Me	H	H	92.0	36.2
58		Me	H	H	94.2	59.9
59		Me	H	H	81.1	83.4

表 1 (その5)
















実施例 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収 率 (%)	
					化合物(Ia)	化合物(Ia ₂)
60		Me	H	H	90.2	- 100
61		Me	H	H	85.0	58.6
62		Me	H	H	92.0	- 100
63		Me	H	H	- 100	59.8
64		Me	H	H	54.0	-
65		Me	H	H	97.0	-
66		Me	H	H	- 100	70.0
67		Me	H	Me	78.6	89.4
68		Me	H	Me	88.3	75.5
69		Me	H	Me	68.8	56.8
70		Me	H	Me	77.6	- 100
71		Me	H	Me	75.4	- 100
72		Me	H	Me	86.0	71.7
73		Me	H	n-Pr	95.4	91.3
74		Ph	H	H	65.2	-

表 2 (その1)

(1)化合物(Ia₁)の製造

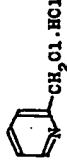


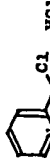

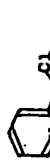
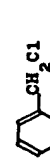

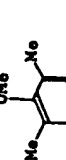
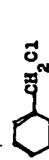
実施例 No	仕 込 量 (g)		使 用 量		化合物(III) または(IV) の塩を加え る温度 (°C)	室温にも まじりながら どした後の 反応時間 (時間)
	化合物 (I)	化 合 物 (II)	K ₂ CO ₃ (g)	DHF (ml)		
2	4.8		4.2	100	0	4
3	0.63		0.545	15	-5	2
4	0.661		0.552	30	r.t.	2
5	0.661		1.1	30	"	2
6	0.627		0.484	30	"	2
7	0.627		0.968	30	"	2
8	0.91		0.415	20	"	6
9	0.91		0.93	20	"	6
10	0.758		0.691	15	"	3
11	0.453		0.415	15	"	2

表 2 (その2)

(1)化合物 (1a₃) の製造



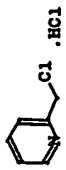
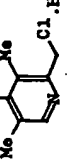



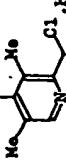
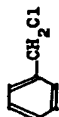

実施例 No.	仕 込 量 (g)		使 用 量	化合物(Ⅳ)または(Ⅳ)の塩を加える温度 (°C)	室温にもとした後の反応時間 (時間)
	化合物 (Ⅱ)	化 合 物 (Ⅲ)	K ₂ CO ₃ (g)	DMF (ml)	
12	0.529	 0.574	0.968	20	2.5
13	0.568	 0.317	0.346	10	2
14	0.682	 0.492	0.83	15	2.25
15	0.682	 0.667	0.83	15	4
16	0.95	 0.7	0.56	15	1
17	0.496	 0.38	0.415	15	2
18	0.66	 0.656	1.1	30	2
19	0.413	 0.555	0.691	15	3
20	0.965	 0.507	0.55	20	1.8
21	0.84	 0.57	0.96	20	4

表 2 (その8)

(1)化合物 (1a₃) の製造


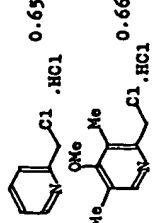




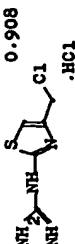

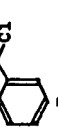
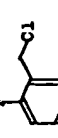
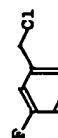
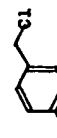
実施例 No.	仕 込 量 (g)		使 用 量	化合物(Ⅳ)または(Ⅳ)の塩を加える温度 (°C)	室温にもとした後の反応時間 (時間)
	化合物 (Ⅱ)	化 合 物 (Ⅲ)	K ₂ CO ₃ (g)	DMF (ml)	
22	0.682	 0.38	0.415	15	1
23	0.909	 0.656	1.1	20	1.7
24	0.682	 0.667	0.83	15	2.5
25	1.14	 1.2	0.691	25	1.5
26	0.909	 1.45	0.533	20	1.0
27	1.14	 0.95	0.69	25	1.0
28	0.909	 0.908	1.1	20	2
29	1	 0.85	0.85	10	4
30	1	 0.76	0.85	10	2.5
31	0.72	 0.62	0.59	8	4
32	1	 0.87	0.85	10	4
33	0.72	 0.62	0.59	8	4

表 2 (その5)

(1)化合物 (Ia₁) の製造

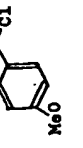
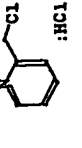
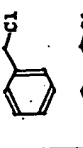
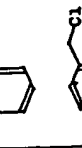
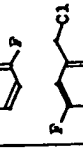
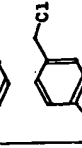
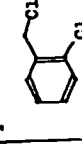
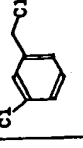
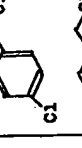
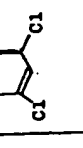

実施例 No	仕 込 量 (g)		使 用 量		化合物(III) または(IV) の塩を加える 温度 (°C)	室温にも とした後 の反応時 間 (時間)
	化合物 (II)	化 合 物 (III)	K ₂ CO ₃ (g)	DMS (ml)		
46	0.72		0.59	8	r.t.	4
47	1.17		1.8	15	"	8
48	0.97		0.76	10	"	4
49	0.97		0.76	10	"	4
50	1		0.91	20	"	1
51	1		0.91	20	"	2
52	0.6		0.55	20	"	1
53	1		0.91	20	"	1
54	1		0.91	20	"	1
55	1		0.91	20	"	1
56	0.6		0.55	20	"	1

表 2 (その4)

(1)化合物 (Ia₁) の製造

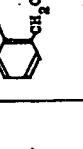
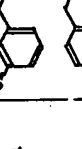
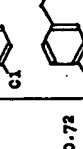
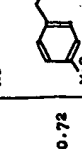
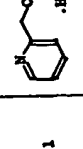
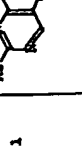

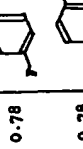
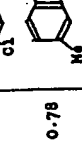



実施例 No	仕 込 量 (g)		使 用 量		化合物(III) または(IV) の塩を加える 温度 (°C)	室温にも とした後 の反応時 間 (時間)
	化合物 (II)	化 合 物 (III)	K ₂ CO ₃ (g)	DMS (ml)		
34	1		0.84	10	r.t.	3
35	1		0.84	10	"	4
36	1		0.85	10	"	3
37	0.72		0.59	8	"	3
38	0.72		0.59	8	"	4
39	1		0.85	10	0	4
40	1		2.48	10	0	4
41	0.78		0.57	10	r.t.	7
42	0.78		0.66	10	"	4
43	0.78		0.57	10	"	4
44	0.78		0.66	10	"	4
45	0.78		0.57	10	"	4

表 2 (その6)

(1)化合物 (1a₁) の製造

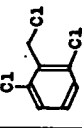
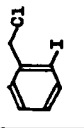
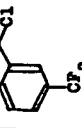
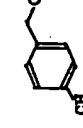
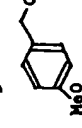
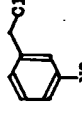
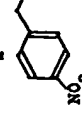
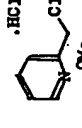
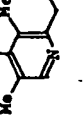
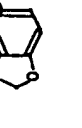
実施例 No	仕 込 量 (g)		使 用 量		化合物(Ⅲ) または(Ⅳ) の塩を加える 温度 (°C)	室温にも さらした後の 反応時間 (時間)
	化合物 (Ⅱ)	化 合 物 (Ⅲ)	K ₂ CO ₃ (g)	DMP (ml)		
57	0.6		0.55	20	0.78	1
58	0.6		0.55	20	1	1
59	0.6		0.55	20	0.77	1.5
60	0.6		0.55	20	0.56	1
61	0.6		0.55	20	0.62	1
62	0.6		0.55	20	0.68	1
63	0.6		0.55	20	0.68	1
64	1		0.91	30	1.09	1
65	1		0.91	30	1.47	1
66	0.6		0.55	20	0.68	2.5

表 2 (その7)

(1)化合物 (1a₁) の製造

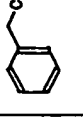
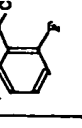
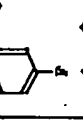
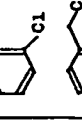
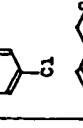
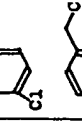
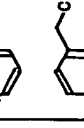
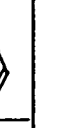
実施例 No	仕 込 量 (g)		使 用 量		化合物(Ⅲ) または(Ⅳ) の塩を加える 温度 (°C)	室温にも さらした後の 反応時間 (時間)
	化合物 (Ⅱ)	化 合 物 (Ⅲ)	K ₂ CO ₃ (g)	DMP (ml)		
67	2.4		2	40	r.t.	1
68	0.8		0.68	15	"	1
69	0.8		0.68	15	"	1
70	0.8		0.68	15	"	1
71	0.8		0.68	15	"	1
72	0.8		0.68	15	"	1
73	0.6		0.44	20	"	1
74	0.55		0.26	25	"	2.5

表 3 (その1)
(2)化合物(1a₂)の製造

実施 例 No	仕 込 量 (g)		溶 媒 (使用量, ml)	反応温度 (°C)	反応 時間 (時間)
	化合物(1a ₂)	m-クロロ過 安息香酸			
2	6.4	7.2	CH ₂ Cl ₂	0	3
3	0.535	0.6	CH ₂ Cl ₂	-5	1.5
4	0.639	0.735	CHCl ₃	-10 - 10	2
5	0.641	0.735	CHCl ₃	-10 - 10	2
6	0.534	0.561	CHCl ₃	-10 - 10	2
7	0.541	0.561	CHCl ₃	-10 - 10	2
8	0.59	0.32	CHCl ₃	-10 - 0	1
9	0.592	0.541	CHCl ₃	-10 - 10	1.5
10	0.588	0.28	CHCl ₃	-10 - 5	1.5
11	0.483	0.604	CHCl ₃	-5 - 10	2
12	0.606	0.701	CHCl ₃	-5 - 10	2.5
13	0.571	0.544	CHCl ₃	-5 - 10	3
14	0.637	0.604	CHCl ₃	-5 - 5	1.5
15	0.733	0.431	CHCl ₃	-5 - 5	1.5
16	0.44	0.5	CH ₂ Cl ₂	-5	4
17	0.511	0.604	CHCl ₃	0 - 10	2.5
18	0.641	0.735	CHCl ₃	-5 - 10	2
19	-	-	-	-	-
20	0.46	0.45	CHCl ₃	-10 - 10	1.5
21	0.68	0.57	CHCl ₃	0 - 10	2
22	0.476	0.323	CHCl ₃	-10 - 10	2
23	0.8	1.04	CHCl ₃	0	1.5
24	0.733	0.604	CHCl ₃	-5 - 10	2
25	0.514	0.432	CHCl ₃	-5 - 5	1.5
26	0.584	0.432	CHCl ₃	-5 - 5	1.5
27	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-
29	0.58	0.86	CHCl ₃	0	3

表 3 (その2)
(2)化合物(1a₂)の製造

実施 例 No	仕 込 量 (g)		溶 媒 (使用量, ml)	反応温度 (°C)	反応 時間 (時間)
	化合物(1a ₂)	m-クロロ過 安息香酸			
30	1.08	0.69	CHCl ₃	-20 ± 0	1
31	0.58	0.41	CHCl ₃	-20 - 0	2.5
32	0.87	0.62	CHCl ₃	-15 - 0	4.5
33	0.58	0.41	CHCl ₃	-20 - 0	3
34	0.91	0.70	CHCl ₃	0	3
35	0.92	0.62	CHCl ₃	-15 - 0	2.5
36	0.92	0.62	CHCl ₃	-15 - 0	4.5
37	0.57	0.41	CHCl ₃	-20 - 0	1
38	0.60	0.43	CHCl ₃	-20 - 0	3.5
39	0.81	0.86	CHCl ₃	0	3
40	-	-	-	-	-
41	0.41	0.41	CHCl ₃	0	3
42	0.57	0.41	CHCl ₃	-20 - 0	3.5
43	0.45	0.31	CHCl ₃	-20 - 0	3.5
44	0.64	0.41	CHCl ₃	-20 - r.t.	3
45	0.46	0.31	CHCl ₃	-20 - 0	4
46	0.53	0.36	CHCl ₃	-20 - 0	3.5
47	0.42	0.31	CHCl ₃	-20 - r.t.	3.5
48	1.0	0.73	CHCl ₃	-20 - 0	3.5
49	1.1	0.59	CHCl ₃	-20 - 0	3
50	1	0.79	CHCl ₃	0	3
51	1.2	0.94	CHCl ₃	0 - 10	4
52	0.85	0.72	CHCl ₃	0 - r.t.	1
53	1	0.74	CHCl ₃	-10 - r.t.	4
54	1.16	0.86	CHCl ₃	-10 - r.t.	8
55	1.25	1	CHCl ₃	-5 - r.t.	6.5
56	1.02	0.73	CHCl ₃	r.t.	8
57	1.08	0.8	CHCl ₃	r.t.	12

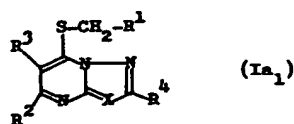
表 3 (その3)

(2)化合物(Ia₂)の製造

実施例 No	仕込量 (g)		溶 媒 (使用量, ml)	反応温度 (°C)	反応 時間 (時間)
	化合物(Ia ₂)	m-クロロ過 安息香酸			
58	1.25	0.76	CHCl ₃	0 - r.t.	12.5
59	0.88	0.63	CHCl ₃	0 - r.t.	8
60	0.86	0.74	CHCl ₃	r.t.	6
61	0.84	0.68	CHCl ₃	r.t.	5
62	0.98	0.76	CHCl ₃	r.t.	6
63	1	0.77	CHCl ₃	r.t.	4
64	-	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-
66	1.02	0.79	CHCl ₃	r.t.	4
67	2.83	2.44	CHCl ₃	0 - r.t.	3
68	1.13	0.9	CHCl ₃	0 - r.t.	4.5
69	0.7	0.56	CHCl ₃	0 - r.t.	14
70	0.93	0.7	CHCl ₃	0 - r.t.	8.5
71	0.97	0.73	CHCl ₃	0 - r.t.	8
72	1.1	0.87	CHCl ₃	0 - r.t.	8.5
73	0.79	0.62	CHCl ₃	0 - r.t.	8
74	-	-	-	-	-

(以下余白)

表 4 (その1)



実施例 No	融 点 (°C)	実施例 No	融 点 (°C)
2	138 - 140	17	95 - 97
3	173 - 175	18	98 - 99
4	145 - 147	19	154 - 156
5	121 - 123	20	170 - 172
6	125 - 126	21	122 - 125
7	125 - 127	22	129 - 131
8	204 - 206	23	125 - 127
9	179 - 181	24	167 - 169
10	173 - 175	25	157 - 159
11	107 - 108	26	96 - 98
12	98 - 99	27	135 - 137
13	177 - 178	28	234 - 235(d)
14	166 - 168	29	118 - 121
15	162 - 164	30	*
16	188 - 190	31	110 - 113

表 4 (その2)

実施例 No	融 点 (°C)	実施例 No	融 点 (°C)
32	109 - 112 _(d)	51	168 - 170
33	89 - 92 _(d)	52	*
34	99 - 101	53	162 - 164
35	102 - 105	54	177 - 179
36	124 - 127	55	182 - 184
37	101 - 105 _(d)	56	*
38	82 - 85	57	*
39	107 - 108	58	*
40	206 - 209 _(d)	59	*
41	89 - 91	60	*
42	114 - 116	61	*
43	92 - 93	62	*
44	76 - 78	63	*
45	95 - 98	64	141 - 143
46	81 - 83	65	186 - 188
47	82 - 84	66	*
48	*	67	148 - 150
49	*	68	*
50	159 - 161	69	136 - 138

表 4 (その3)

実施例 No	融 点 (°C)
70	168 - 170
71	*
72	*
73	*
74	143 - 145

* の化合物について NMRのデータを次に示す。

表 4 (その4)

実施例 No	NMR(CDCl ₃) δppm
30	2.27(3H,s), 2.58(3H,s), 4.00(2H,s), 8.43(1H,s)
48	2.62(3H,s), 4.60(2H,s), 8.37(1H,s)
49	2.63(3H,s), 4.60(2H,s), 8.47(1H,s),
52	2.62(3H,s), 4.37(2H,s), 6.67(1H,s), 6.8-7.53(4H,m), 8.33(1H,s)

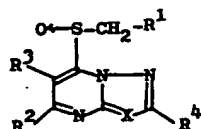
表 4 (その5)

実施例 No	NMR(CDCl ₃) δppm
56	2.65(3H,s), 4.55(2H,s), 6.8(1H,s), 7.27-7.6(3H,m), 8.43(1H,s)
57	2.72(3H,s), 4.75(2H,s), 7.02(1H,s), 7.23-7.6(3H,m), 8.47(1H,s)
58	2.67(3H,s), 4.52(2H,s), 6.78(1H,s), 6.9-8.0(4H,m), 8.43(1H,s)
59	2.63(3H,s), 4.48(2H,s), 6.77(1H,s), 7.4-7.8(4H,m), 8.43(1H,s)
60	2.35(3H,s), 2.63(3H,s), 4.38(2H,s), 6.78(1H,s), 7.03-7.47(4H,(a-b)q), 8.45(1H)
61	2.63(3H,s), 3.8(3H,s), 4.37(2H,s), 6.77(1H,s), 6.8-7.4(4H,(a-b)q), 8.42(1H)
62	2.63(3H,s), 4.55(2H,s), 6.78(1H,s), 7.2-8.37(4H,m), 8.45(1H,s)
63	2.62(3H,s), 4.5(2H,s), 6.65(1H,s), 7.33-8.23(4H,(a-b)q), 8.3(1H)

表 4 (その6)

実施例 No	NMR (CDCl ₃) δppm
66	2.65(3H,s), 4.35(2H,s), 5.98(2H,s), 6.63-7.0(4H,m), 8.43(1H,s)
68	2.62(6H,s), 4.45(2H,s), 6.78(1H,s), 6.9-7.63(4H,m)
71	2.60(6H,s), 4.37(2H,s), 6.67(1H,s), 7.07-7.66(4H,m)
72	2.57, 2.59(6H,各s), 4.34(2H,s), 6.63(1H,s), 7.33(4H,s)
73	0.83-1.2(3H,t), 1.56-2.23(2H,m), 2.57(3H,s), 2.7-3.1(2H,t), 4.37 (2H,s), 6.65(1H,s), 7.2-7.53(5H,m), 4.48(2H,s), 7.2-8.13(11H,m), 8.47 (1H,s)

表 5 (その1)



実施例 No.	融 点 (°C)	分 子 式	元 素 分 析							
			計 算 値 (%)				実 測 値 (%)			
			C	H	N	S	C	H	N	S
2	129 - 130	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ SO	65.50	4.63	16.08	9.20	65.49	4.57	15.91	9.43
3	149 (d)	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ SO	61.52	4.88	19.93	9.12	61.12	4.88	19.64	8.93
4	101 - 103	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ SO	61.97	4.83	15.49	11.82	62.12	4.84	15.45	11.75
5	178 - 180	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ SO	57.34	4.44	20.57	11.77	57.54	4.50	20.32	11.55
6	144 - 146	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ SO	63.14	5.30	14.73	11.23	63.12	5.41	14.63	10.95
7	140 - 142	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ SO	58.72	4.93	19.57	11.20	58.67	4.96	19.31	11.01
8	229 - 230 (d)	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ SO	73.33	4.68	10.26	7.83	73.19	4.80	10.26	7.89
9	201 - 203 (d)	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ SO	70.22	4.42	13.65	7.81	70.61	4.52	13.62	7.75
10	220 - 221 (d)	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ SO ₂	69.21	5.16	11.96	6.84	69.34	4.94	11.92	6.77
11	167 - 171	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ SO	60.68	4.31	16.33	12.46	60.53	4.36	16.15	12.19
12	129 - 131	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ SO	55.80	3.91	21.69	12.41	55.92	3.73	21.39	12.28
13	171 - 173	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ SO	68.45	4.53	12.60	9.62	68.84	4.26	12.63	9.54

表 5 (その2)

実施例 No.	融 点 (°C)	分 子 式	元 素 分 析							
			計 算 値 (%)				実 測 値 (%)			
			C	H	N	S	C	H	N	S
14	166 - 168	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ SO	64.65	4.22	16.75	9.59	65.12	4.05	16.78	9.81
15	208 - 209 (d)	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ SO ₂	64.27	5.14	14.28	8.17	64.39	5.17	14.21	8.36
16	150 - 151	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ SO ₃	59.46	4.99	12.24	9.34	59.35	5.06	12.19	9.16
17	131 - 133	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ SO	61.97	4.83	15.49	11.82	61.73	4.85	15.35	11.67
18	133 - 134	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ SO	57.34	4.44	20.57	11.77	57.42	4.49	20.55	11.81
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	165 - 167	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ SO	69.14	4.93	12.09	9.23	69.55	4.74	12.31	9.30
21	190 - 192	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ SO	65.50	4.63	16.08	9.20	65.50	4.36	16.07	9.03
22	117 - 119	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ SO	68.45	4.53	12.60	9.62	68.58	4.40	12.73	9.43
23	131 - 133	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ SO	64.65	4.22	16.75	9.59	64.36	4.11	16.61	9.32
24	160 - 162	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ SO ₂	64.27	5.14	14.28	8.17	64.21	5.00	14.33	8.14
25	205 - 207	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ SO	67.02	3.94	15.63	8.94	67.08	4.24	15.62	8.92
26	137 - 139	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ SO ₃	65.17	4.72	10.36	7.91	65.25	4.83	10.39	7.87
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	152 - 156	C ₈ H ₁₀ N ₄ SO	45.70	4.79	26.65	15.25	45.77	4.67	26.51	15.22

表 5 (その8)

実施例 №	融 点 (°C)	分子式	元 素 分 析							
			計 算 値 (%)				実 測 値 (%)			
			C	H	N	S	C	H	N	S
30	169 - 172	$C_{14}H_{16}N_4OS$	58.71	4.93	19.56	11.19	58.01	5.01	19.45	10.99
31	138 - 141	$C_{14}H_{13}N_4FOS$	55.25	4.36	18.42	10.53	54.83	4.22	18.23	10.72
32	138 - 142	$C_{14}H_{13}N_4FOS$	55.25	4.36	18.42	10.53	55.28	4.22	18.41	10.66
33	158 - 160	$C_{14}H_{13}N_4FOS$	55.25	4.36	18.42	10.53	55.06	4.40	18.33	10.53
34	165 - 168	$C_{14}H_{13}N_4SClO$	52.42	4.08	17.46	9.99	52.26	4.02	17.38	10.13
35	141 - 142	$C_{14}H_{13}N_4SClO$	52.42	4.08	17.46	9.99	52.49	4.05	17.41	9.96
36	155 - 158	$C_{14}H_{13}N_4SClO$	52.42	4.08	17.46	9.99	52.42	4.08	17.46	9.99
37	152 - 155	$C_{15}H_{16}N_4OS$	59.98	5.37	18.65	10.67	59.76	5.41	18.48	10.58
38	137 - 138	$C_{15}H_{16}N_4O_2S$	56.94	5.10	17.71	10.13	56.89	5.11	17.61	10.10
39	131 - 134	$C_{13}H_{13}N_5SO$	54.34	4.56	24.37	11.16	54.47	4.68	24.21	10.95
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	155 - 157	$C_9H_{12}N_4SO$	48.20	5.39	24.98	14.29	48.19	5.37	24.87	14.23
42	139 - 141	$C_{15}H_{16}N_4SO$	59.98	5.37	18.65	10.67	59.86	5.27	18.70	10.36
43	174 - 177	$C_{15}H_{15}N_4FOS$	56.59	4.75	17.60	10.67	56.53	4.78	17.59	10.11
44	177 - 179	$C_{15}H_{15}N_4ClOS$	53.81	4.52	16.73	9.58	53.93	4.42	16.60	9.55
45	118 - 120	$C_{16}H_{18}N_4OS$	61.12	5.77	17.82	10.20	61.14	5.72	17.62	9.55

表 5 (その4)

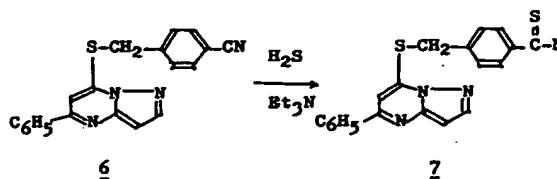
実施例 №	融 点 (°C)	分子式	元 素 分 析							
			計 算 値 (%)				実 測 値 (%)			
			C	H	N	S	C	H	N	S
46	147 - 149	$C_{16}H_{18}N_4O_2S$	58.16	5.49	16.96	9.70	58.12	5.43	16.77	9.53
47	155 - 157	$C_{14}H_{15}N_5SO$	55.79	5.02	23.24	10.64	55.71	5.15	23.05	10.67
48	170 - 172	$C_{15}H_{16}N_4SO$	59.98	5.37	18.65	10.67	60.18	5.38	18.56	10.57
49	137 - 139	$C_{15}H_{15}N_4SClO$	53.81	4.52	16.73	9.58	53.43	4.47	16.72	9.58
50	166 - 168	$C_{13}H_{11}N_4SFO$	53.78	3.82	19.30	11.05	53.73	3.74	19.20	11.07
51	170 - 172	$C_{13}H_{11}N_4SFO$	53.78	3.82	19.30	11.05	53.50	3.81	19.20	11.08
52	152 - 154	$C_{13}H_{11}N_4SFO$	53.78	3.82	19.30	11.05	53.78	3.98	19.16	11.19
53	192 - 194	$C_{13}H_{11}N_4SClO$	50.89	3.61	18.26	10.45	50.85	3.73	18.21	10.39
54	196 - 198	$C_{13}H_{11}N_4SClO$	50.89	3.61	18.26	10.45	50.89	3.74	18.25	10.46
55	156 - 158	$C_{13}H_{11}N_4SClO$	50.89	3.61	18.26	10.45	50.92	3.70	18.20	10.35
56	188 - 190	$C_{13}H_{10}N_4SCl_2O$	45.76	2.95	16.42	9.40	45.68	2.92	16.38	9.28
57	223 - 225	$C_{13}H_{10}N_4SCl_2O$	45.76	2.95	16.42	9.40	45.64	3.07	16.32	9.18
58	191 - 193	$C_{13}H_{11}N_4SIO$	39.21	2.78	14.07	8.05	39.25	2.91	14.02	8.28
59	150 - 152	$C_{14}H_{11}N_4SF_3O$	49.41	3.26	16.46	9.42	49.30	3.27	16.31	9.64
60	124 - 126	$C_{14}H_{14}N_4SO$	58.72	4.93	19.57	11.20	58.65	4.96	19.38	11.01
61	120 - 122	$C_{14}H_{14}N_4SO_2$	55.61	4.67	18.53	10.61	55.55	4.68	18.33	10.48

表 5 (その5)

実施例 No.	融 点 (°C)	分子式	元 素 分 析							
			計 算 値 (%)				実 測 値 (%)			
			C	H	N	S	C	H	N	S
62	226 - 228	$C_{13}H_{11}N_5SO_3$	49.20	3.49	22.07	10.11	49.34	3.53	21.98	10.05
63	155 - 157	$C_{13}H_{11}N_5SO_3$	49.20	3.49	22.07	10.11	49.24	3.52	21.98	9.97
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	161 - 163	$C_{14}H_{12}N_4SO_3$	53.15	3.82	17.71	10.14	53.15	3.78	17.60	10.30
67	112 - 114	$C_{14}H_{14}N_4SO$	58.71	4.93	19.57	11.20	58.98	4.95	19.50	11.11
68	141 - 143	$C_{14}H_{13}N_4SFO$	55.25	4.31	18.41	10.54	55.35	4.36	18.39	10.52
69	129 - 131	$C_{14}H_{13}N_4SFO$	55.25	4.31	18.41	10.54	55.46	4.41	18.31	10.51
70	211 - 213	$C_{14}H_{13}N_4SClO$	52.41	4.08	17.47	10.00	52.45	3.86	17.37	9.70
71	167 - 169	$C_{14}H_{13}N_4SClO$	52.41	4.08	17.47	10.00	52.65	4.01	17.23	9.70
72	168 - 170	$C_{14}H_{13}N_4SClO$	52.41	4.08	17.47	10.00	52.16	4.12	17.37	9.99
73	114 - 116	$C_{16}H_{18}N_4SO$	61.12	5.77	17.82	10.20	61.27	5.74	17.77	10.13
74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

実施例 75

(1) 7-(4-チオカルバモイルベンジルチオ)-
5-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン 7



(式中、Etはエチルを表わす。)

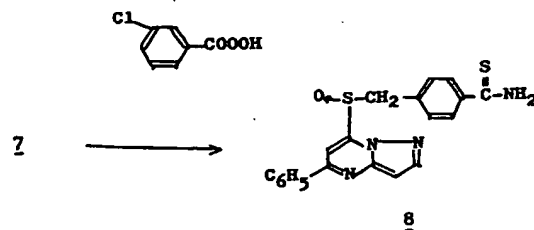
実施例 25-(1)で得た 7-(4-シアノベンジルチオ)-5-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン 6 2.06 g, トリエチルアミン 0.91 g のピリジン 30 ml 溶液に室温下 1 時間で硫化水素を通し、さらに 3.5 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水、クロロホルムで順次洗浄して標記化合物 7 1.45 g (収率 63.9%) を得る。
m.p.: 201 ~ 202 °C (クロロホルム-メタノールより再結晶)。

元素分析: ($C_{20}H_{16}N_4S_2$ として)

計算値 (%): C, 63.80; H, 4.28; N, 14.88; S, 17.03

実測値 (%): C, 63.93; H, 4.37; N, 14.83; S, 16.87。

(2) 7-(4-チオカルバモイルベンジルスルフィニル)-5-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン 8



(1)で得た化合物 7 0.753 g のクロロホルム 50 ml 溶液に水冷下、m-クロロ過安息香酸 (純度 80%) 0.561 g を加え 2 時間 45 分攪拌する。10% 炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム層を分離し、水洗後、クロロホルムを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム-メタノール (5:1 v/v) で溶出して標記化

合物 8 0.25 g (収率: 31.8%) を得る。
m.p.: 171~173°C (エタノールより再結晶)。

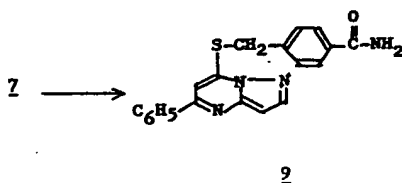
元素分析: ($C_{20}H_{16}N_4S_2O$ として)

計算値 (%): C, 61.20; H, 4.11; N, 14.27;
S, 16.34

実測値 (%): C, 61.32; H, 4.25; N, 14.32;
S, 16.39。

実施例 7 6

(1) 7-(4-カルバモイルベンジルチオ)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 9



実施例 7 5-(1)で得た化合物 7 1.03 g のポリリン酸 10 ml 懸濁液を 110°C で 2 時間攪拌する。反応液に水を加え析出する結晶をろ取し、標記化

ウ素ナトリウム 0.38 g を加え、室温で 2.5 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水、クロロホルムにて順次洗浄し、標記化合物 11 1.0 g (収率: 83.3%) を得る。

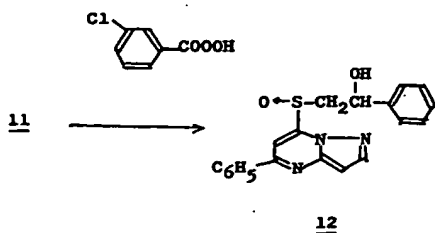
m.p.: 174~177°C (エタノールより再結晶)。

元素分析: ($C_{20}H_{17}N_3SO$ として)

計算値 (%): C, 69.14; H, 4.93; N, 12.09;
S, 9.23

実測値 (%): C, 69.18; H, 5.04; N, 12.09;
S, 9.03。

(2) 7-(2-ヒドロキシフェネチルスルフィニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 12



(1)で得た化合物 11 0.96 g のクロロホルム 70

合物 9 1.1 g (収率: 96.9%) を得る。

m.p.: 220~222°C (含水メタノールより再結晶)。

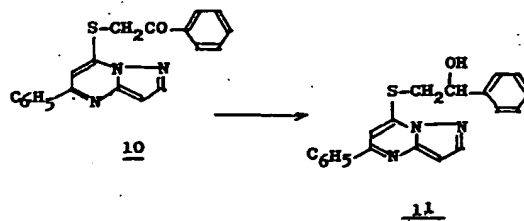
元素分析: ($C_{20}H_{16}N_4SO \cdot H_2O$ として)

計算値 (%): C, 63.47; H, 4.79; N, 14.80;
S, 8.47

実測値 (%): C, 63.18; H, 4.58; N, 14.73;
S, 8.59。

実施例 7 7

(1) 7-(2-ヒドロキシフェネチルチオ)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 11



実施例 2 7-(1)で得た 7-ベンゾイルメチルチオ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 10 1.2 g のメタノール 30 ml 溶液に水素化ホ

モニウム懸濁液に m-クロロ過安息香酸 (純度 80%) 0.6 g を加え、室温で 1 時間攪拌する。10% 炭酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルム層を分離し水洗後、クロロホルムを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム-AcOEt: (2:1 v/v) で溶出して標記化合物 12 0.24 g (収率: 24%) を得る。

m.p.: 183~184°C (分解) (AcOEt より再結晶)。

元素分析: ($C_{20}H_{17}N_3SO_2$ として)

計算値 (%): C, 66.10; H, 4.71; N, 11.56;
S, 8.82

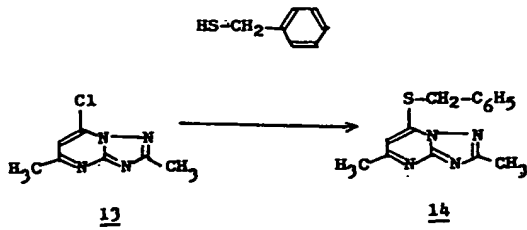
実測値 (%): C, 66.15; H, 4.51; N, 11.49;
S, 8.74。

実施例 7 8 (I) 工程 B

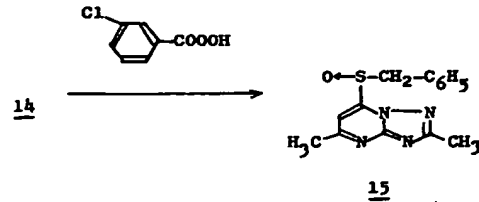
(1) 7-ベンジルチオ-2,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 14
(実施例 6 7-(1)の化合物)

(5H, m)。

(2) 7-ベンジルスルフィニル-2,5-ジメチル-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 15
(実施例67-(2)の化合物)



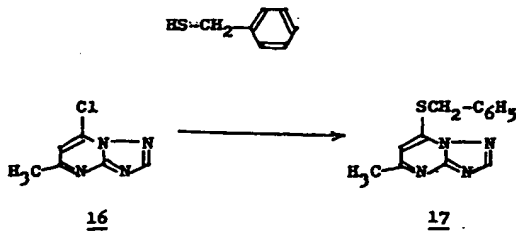
水素化ナトリウム0.17g、(純度60%,油性)をTHF 10mlに懸濁し、0℃でベンジルメルカプタン0.44gのTHF溶液10mlを滴下する。数十分攪拌後、7-クロロ-2,5-ジメチルトリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 13 0.5gのTHF溶液30mlを滴下する。反応液を室温に戻し、30分攪拌後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-AcOEt(1:5)の溶出液から溶媒を留去して標記化合物 14 0.53g(収率:71.5%)を得る。
m.p.: 148-150℃(エーテルより再結晶)。
NMR(CDCl₃)δ: 2.55(3H, s), 2.57(3H, s), 4.37(2H, s), 6.67(1H, s), 7.1-7.53



(1)で得た化合物 14 0.71g, m-クロロ過安息香酸(純度:80%)0.8gおよびクロロホルム30mlを用いて実施例67-(2)と同様の方法で0℃で2.5時間反応させて標記化合物 15 を得る。(収率:90.4%)本品は実施例67-(2)で得た化合物と一致した。

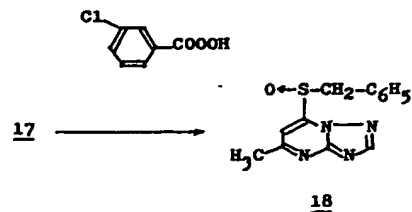
実施例79

(1) 7-ベンジルチオ-5-メチル-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 17



7-クロロ-5-メチルトリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 16 およびベンジルメルカプタンを用いて実施例78-(1)と同様に反応させて標記化合物 17 を得る。
収率:58.5%。
m.p.: 151-153℃(エタノールより再結晶)
元素分析:(C₁₃H₁₂N₄Sとして)
計算値:C, 60.91; H, 4.72; N, 21.86;
S, 12.51
実測値:C, 61.00; H, 4.64; N, 21.76;
S, 12.26
NMR(CDCl₃)δ: 2.57(3H, s), 4.37(2H, s), 6.76(1H, s), 7.1-7.5(5H, m), 8.39(1H, s)。

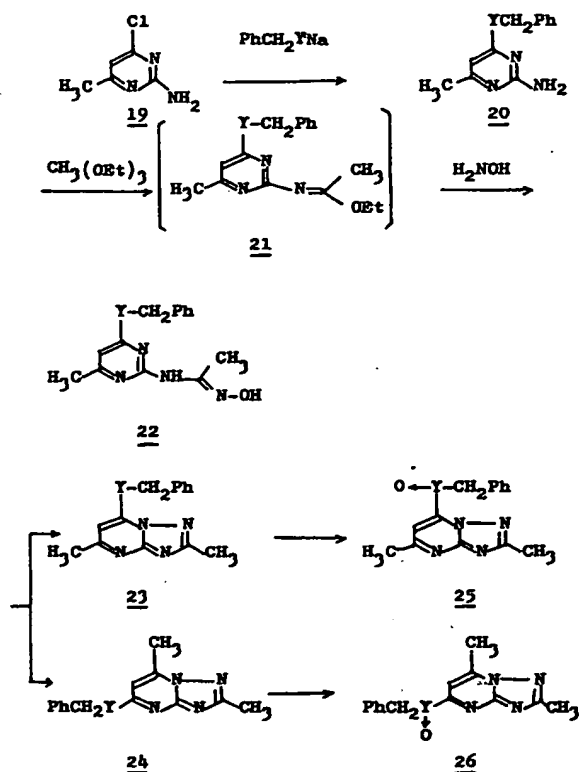
(2) 7-ベンジルスルフィニル-5-メチル-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 18



(1)で得た化合物 17 およびm-クロロ過安息香酸を用い実施例78-(2)と同様に反応させて標記化合物 18 を得る。
収率:99.7%
m.p.: 125-127℃(エタノールより再結晶)
元素分析:(C₁₃H₁₂N₄SOとして)
計算値:C, 57.33; H, 4.44; N, 20.58;
S, 11.77
実測値:C, 57.21; H, 4.53; N, 20.49;
S, 11.70
NMR(CDCl₃)δ: 2.62(3H, s), 4.4-4.77(2H, (a-b)q), 6.77-

7.5 (6H, m), 8.57 (1H, s)。

実施例 80 および 81

元素分析: ($C_{12}H_{13}N_3S$ として)計算値 (%): C, 62.30; H, 5.67; N, 18.17;
S, 13.86実測値 (%): C, 62.82; H, 5.56; N, 18.00;
S, 13.91。NMR($CDCl_3$) δ : 2.33 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.03 - 7.53 (5H, m)。

(ロ) N-(4-ベンジルチオ-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシアセトアミジン 22a

(イ)で得た 20a 1.0 g (0.043 mol), オルト酢酸エチル 4.2 g (0.26 mol) をトルエン 400 ml に溶かし、酢酸 1~2 滴を滴下した後、65 時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣:(エチル-N-(4-ベンジルチオ-6-メチルピリミジン-2-イル)アセトイミデート 21a) にヒドロキシルアミン塩酸塩 6 g (0.086 mol)、トリエチルアミン 13 g (0.13 mol)、メタノール 150 ml を加え、室温

(式中、Ph はフェニルを表わし、Y は S または O を表わす。但し、式 25 および式 26 の化合物は Y が S の場合に限る。)

実施例 80 (Y=S の場合)

(イ) 2-アミノ-4-ベンジルチオ-6-メチルピリミジン 20a

水酸化ナトリウム (60%, 油性) 3.7 g (0.09 mol) を DMF 40 ml に懸濁し、0℃でベンジメルカプタン 9.52 g (0.077 mol) の DMF 溶液 30 ml を滴下する。30 分攪拌後、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン 19 1.0 g (0.07 mol) を結晶のまま徐々に加え、室温に戻し、1.5 時間攪拌する。反応液を過剰の水 600-800 ml に注入し水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、析出する結晶をろ取する。結晶をクロロホルムに溶解し、無水芒硝で乾燥後、減圧濃縮して標記化合物 20a 1.57 g (97.5%) を得る。

m.p.: 119-121℃ (エタノール-n-ヘキサンより再結晶)。

で5時間攪拌する。析出する結晶をろ取し、アセトニトリルで洗浄後、乾燥すると標記化合物 22a 5.76 g (収率: 46.5%) が得られる。

m.p.: 142~144℃ (エタノールより再結晶)。

元素分析: ($C_{14}H_{16}N_4SO$ として)計算値 (%): C, 58.31; H, 5.59; N, 19.43;
S, 11.12実測値 (%): C, 58.41; H, 5.59; N, 19.25;
S, 11.18。

NMR($CDCl_3$) δ : 2.28 (3H, s), 2.42 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.07-7.47 (5H, m)。

質量スペクトル (M/e): M^+ 288。

(ハ) 7-ベンジルチオ-2,5-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 23a および 5-ベンジルチオ-2,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 24a

(ロ)で得た化合物 22a 1.15 g (4 mmol), トリエチルアミン 1.2 g (12 mmol) をジクロロメタン 60 ml に溶かし、室温でヨウ化・2-クロロ-1-メチルピリジニウム 1.1 g (4.3 mmol) を加え、1時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-AcOEt (1:5) で溶出し、溶媒を留去して、標記化合物 23a 0.52 g (収率: 48.2%) を得る。これは実施例 67-I) の化合物と一致した。続いて、AcOEt で溶出する画分より標記化合物 24a 0.17 g (収率: 16%) を得る。

24a の物理恒数

m.p.: 148~150°C (エーテルより再結晶)。

元素分析: ($C_{14}H_{14}N_4S$ として)

計算値 (%): C, 62.19; H, 5.22; N, 20.73;

S, 11.86

実測値 (%): C, 62.24; H, 5.09; N, 20.75;

S, 11.76。

(ニ) 7-ベンジルスルフィニル-2,5-ジメチ

S, 11.20

実測値 (%): C, 58.46; H, 4.99; N, 19.44;

S, 11.04。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.67 (3H, s), 2.78 (3H, s),

4.03~4.63 (2H, (a-b)q)

7.00~7.43 (6H, m)。

質量スペクトル (M/e): M^+ 286。

ハ)で得た化合物 23a 0.71 g、m-クロロ過安息香酸 (純度: 80%) 0.89 g, クロロホルム 30 ml を用いて上記の方法と同様に 0°C で 2.5 時間反応させて化合物 25a を得る。(収率: 90.4%)。

これは実施例 67-II) の化合物と一致した。

実施例 81 (Y=O の場合)

ハ) 2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-メチルピリミジン 20b

化合物 19 1.0 g (0.07 mol), ベンジルアルコール 1.3 g (0.104 mol), 水系化ナトリウム (60%) 3.7 g (0.09 mol) および DMF 100 ml より実施例 80-ハ)と同様にして

ル-[1,2,4]-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 25a および 5-ベンジルスルフィニル-2,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 26a

ハ)で得た化合物 24a 1 g (3.7 mmol) のクロロホルム 30 ml 溶液に m-クロロ過安息香酸 (純度: 80%) 0.89 g を 0°C で徐々に攪拌しながら加え、更に 40 分間攪拌する。反応液を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と振とうし、有機層を分取し、無水芒硝にて乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-酢酸エチル (1:5) で溶出し、濃縮すると標記化合物 26a 0.58 g (収率: 53%) を得る。

26a の物理恒数

m.p.: 156~158°C (クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶)

元素分析: ($C_{14}H_{14}N_4SO$ として)

計算値 (%): C, 58.72; H, 4.93; N, 19.57;

標記化合物 20b 1.12 g (収率: 74.7%) を得る。

m.p.: 108~110°C (n-ヘキサンより再結晶)。

元素分析: ($C_{12}H_{13}N_3O$ として)

計算値 (%): C, 66.95; H, 6.09; N, 19.52

実測値 (%): C, 67.19; H, 5.90; N, 19.28。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.22 (3H, s), 5.28

(2H, s), 5.97 (1H, s),

7.17~7.5 (5H, m)。

(ロ) 2,7-ジメチル-5-ベンジルオキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 24b

ハ)で得た化合物 20b を実施例 80-(ロ)と同様に処理して生成した N-(4-ベンジルオキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシアセトアミジン 22b 1.9 g (7 mmol), ヨウ化・2-クロロ-1-メチルピリジニウム 2 g (7.8 mmol), トリエチルアミン 2.1 g (21 mmol), およびジクロロメタン 80 ml を用いて

実施例 80-付と同様に反応させて化合物 24b

0.7 g (収率: 4.2%) を得る。

m.p.: 112~114℃ (エーテルより再結晶)

元素分析: ($C_{14}H_{14}N_4O$ として)

計算値 (%): C, 66.12; H, 5.50; N, 22.04

実測値 (%): C, 66.29; H, 5.38; N, 22.02

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.53 (3H, s), 2.67 (3H, s),

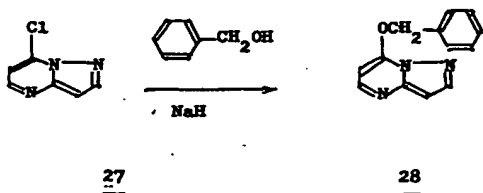
5.5 (2H, s), 6.33 (1H, s),

7.17~7.6 (5H, m)。

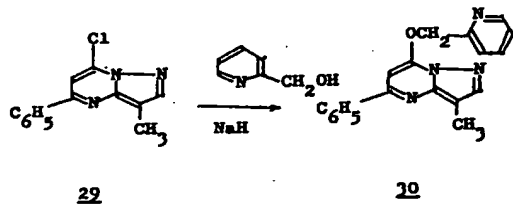
質量スペクトル (M/e): M^+ 254。

実施例 82

7-ベンジルオキシピラゾロ [1,5-a] ピリミジン 28



ベンジルアルコール 0.433 g の THF 30 ml



2-ピリジンメタノール 3 ml (31 mmol) と水素化ナトリウム 40 町 (1.67 mmol) より冷時間製した溶液に 7-クロロ-3-メチル-5-フェニルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン 29, 365 町 (1.5 mmol) を加え、室温下、5 時間攪拌する。反応液に大量の水を加え、析出する結晶をろ取し、ジクロロメタンに溶かして、無水芒硝で乾燥後、溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt で溶出し、n-ヘキサンで結晶化させて標記化合物 30 405 町 (収率: 85%) を得る。

m.p.: 180~181℃ (酢酸エチル-ジクロロメタンより再結晶)。

元素分析: ($C_{19}H_{16}N_4O$ として)

溶液に水冷下、50%水素化ナトリウム 0.1 g を加え、30 分間攪拌した後、7-クロロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン 27 0.307 g を加え、2 時間攪拌し、THF を減圧留去する。残渣をクロロホルム抽出し、水洗後、クロロホルム層を乾燥し、クロロホルムを留去し、エーテル-n-ヘキサンにて洗浄して標記化合物 28 0.4 g (収率: 88.9%) を得る。

m.p.: 106~108℃ (エーテルより再結晶)。

元素分析: ($C_{13}H_{11}N_3O$ として)

計算値 (%): C, 69.32; H, 4.92; N, 18.65

実測値 (%): C, 69.57; H, 4.72; N, 18.73。

実施例 83

3-メチル-5-フェニル-7-(2-ピリジルメトキシ)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン 30

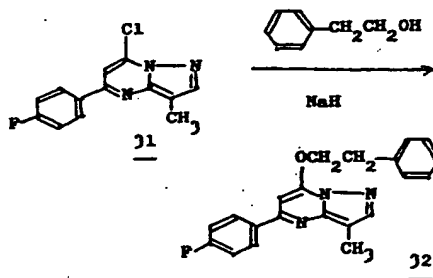
(以下余白)

計算値 (%): C, 72.14; H, 5.10; N, 17.71

実測値 (%): C, 72.29; H, 4.94; N, 17.60。

実施例 84

5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-7-フェネチルオキシピラゾロ [1,5-a] ピリミジン 32



フェネチルアルコール 210 町 (1.72 mmol) の THF 2 ml 溶液を水素化ナトリウム 40 町 (1.67 mmol) の THF 2 ml 懸濁液に 0℃ にて滴下し、10 分間攪拌する。これに 7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン 31 390 町 (1.49 mmol) の THF 4 ml 溶液を 0℃ にて滴下する。反応液を室

温に戻し、5時間攪拌し、濃縮後、残渣を水に加え、AcOEtで抽出し、無水芒硝で乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル- n -ヘキサン(1:2 v/v)で溶出し、 n -ヘキサンで結晶化させて標記化合物 32 450 ㎎(収率: 87%)を得る。

m.p.: 94-96℃(酢酸エチル- n -ヘキサンより再結晶)。

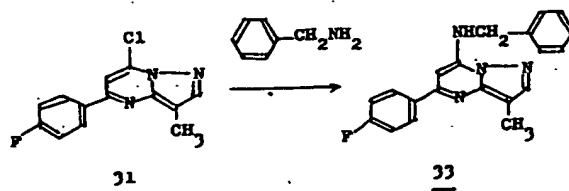
元素分析: ($C_{21}H_{18}N_3FO$ として)

計算値(%): C, 72.61; H, 5.22; N, 12.10;
F, 5.47

実測値(%): C, 72.69; H, 5.33; N, 12.12;
F, 5.60。

実施例 8 5

7-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 33



7-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 31 390 ㎎(1.49 mmol)のエタノール20 ㎖溶液にベンジルアミン350 ㎎(3.27 mmol)を加え、3時間還流する。反応液を濃縮し、大量の水に加え、析出結晶をろ取し、AcOEtに溶かした後、無水芒硝で乾燥する。溶媒を留去し、 n -ヘキサンで結晶化させて標記化合物 33 480 ㎎(収率: 97%)を得る。

m.p.: 152-153℃(酢酸エチル- n -ヘキサンより再結晶)。

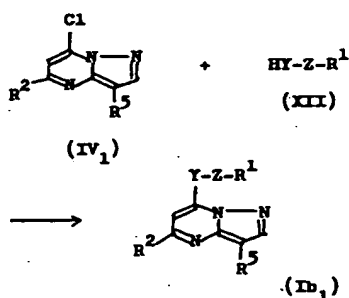
元素分析: ($C_{20}H_{17}N_4F$ として)

計算値(%): C, 72.27; H, 5.16; N, 16.86;

F, 5.72

実測値(%): C, 72.62; H, 5.16; N, 16.75;
F, 5.79。

実施例 8 6 - 9 9

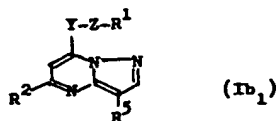


(式中、 R^1 , R^2 , R^5 , Y, および Z は前記と同意義である。)

実施例 8.2 ~ 8.5 の方法のうち適当な方法に準じて表 6 の化合物を製造した。各化合物の物理恒数を表 7 に示す。

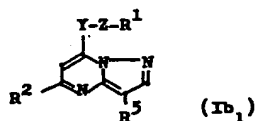
(以下余白)

表 6



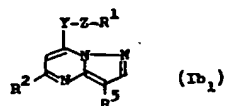
実施例 No.	Y	Z	R ¹	R ²	R ⁵	収 率 (%)	方 法
86	O	CH ₂	Ph	CH ₃	H	91.9	実施例 8 2 に準ずる
87	O	CH ₂	ph	Ph	H	89.7	実施例 8 2 に準ずる
88	O	CH ₂	ph	H	CH ₃	79.3	実施例 8 2 に準ずる
89	O	CH ₂	Ph	CH ₃	CH ₃	96.8	実施例 8 2 に準ずる
90	O	CH ₂	Ph	H	Ph	91.2	実施例 8 2 に準ずる
91	O	CH ₂	Ph	CH ₃	Ph	98.4	実施例 8 2 に準ずる
92	O	CH ₂	Ph	Ph	Ph	92.7	実施例 8 2 に準ずる
93	O	CH ₂	ph	Ph	CH ₃	86	実施例 8 3 に準ずる
94	O	CH ₂	-CH ₂ N(CH ₃) ₂		CH ₃	81	実施例 8 3 に準ずる
95	O	単結合	Ph	Ph	CH ₃	99	実施例 8 4 に準ずる

表 6 (つづき)



実施例 No.	Y	Z	R ¹	R ²	R ⁵	収 率 (%)	方 法
96	O	CH ₂		Ph	CH ₃	91	実施例 8 4 に準ずる
97	O	CH ₂		Ph	CH ₃	93	実施例 8 4 に準ずる
98	O	CH ₂	-CH ₂ -	Ph	CH ₃	84	実施例 8 4 に準ずる
99	NH	CH ₂	-CH ₂ -	Ph	CH ₃	88	実施例 8 5 に準ずる

表 7



実施例 No.	融 点 (℃)	分 子 式	元 素 分 析					
			計 算 値 (%)			実 測 値 (%)		
			C	H	N	C	H	N
86	192 - 194 (分解)	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O	70.28	5.48	17.56	70.31	5.39	17.50
87	153 - 155	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O	75.73	5.02	13.94	76.30	4.87	14.23
88	104 - 105	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O	70.28	5.48	17.56	70.58	5.58	17.55
89	181 - 183	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O	71.13	5.97	16.59	71.43	5.97	16.58
90	152 - 154	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O	75.73	5.02	13.94	76.03	5.16	13.88
91	189 - 191	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O	76.17	5.43	13.32	76.64	5.69	13.29
92	204 - 206	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O	79.55	5.07	11.13	79.81	4.93	11.08
93	136 - 137	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O	76.17	5.43	13.32	76.26	5.29	13.41
94	100 - 101	C ₁₇ H ₁₉ N ₄ OF	64.95	6.09	17.82	65.16	5.92	17.64
					F 6.04			F 6.05

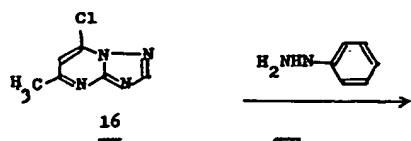
表 7 (つづき)

実施例 No.	融 点 (℃)	分 子 式	元 素 分 析					
			計 算 値 (%)			実 測 値 (%)		
			C	H	N	C	H	N
95	134 - 135	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O	75.93	5.02	13.94	75.99	5.15	13.96
96	122 - 124	C ₂₀ H ₁₆ N ₃ O	72.06	4.84	12.60	72.47	4.95	12.58
					F 5.70			F 5.88
97	150 - 151	C ₂₀ H ₁₆ N ₃ OC ₂	68.67	4.61	12.01	68.59	4.67	11.95
					C ₂ 10.13			C ₂ 10.42
98	92 - 93	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O	76.57	5.81	12.76	76.81	5.95	12.83
99	98 - 99	C ₂₁ H ₂₀ N ₄	76.80	6.14	17.06	77.21	6.14	17.24

(以下余白)

実施例 100

5-メチル-7-フェニルヒドラジノ-(1,2,4)トリアゾロ(1,5-a)ピリミジン 34



5-メチル-7-クロロ-(1,2,4)トリアゾロ(1,5-a)ピリミジン 16 0.8 g の THF 10 ml 溶液にフェニルヒドラジン 1.1 g を加え、室温にて18時間攪拌する。析出する沈殿を濾別し、母液を減圧下乾固する。残渣を AcOEt で洗浄後、THF より再結晶して標記化合物 34 1.0 g (収率: 87.7%) を得る。

m.p.: 199℃ (分解)。

元素分析: (C₁₂H₁₂N₆として)

計算値 (%): C, 59.98; H, 5.03; N, 34.98

実測値 (%): C, 60.28; H, 5.16; N, 34.89。

g を加える。2時間加熱還流後、反応液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-メタノール(1:1)にて溶出し、標記化合物 36 0.2 g (収率: 26%) を油状物として得る。本油状物をメタノールに溶かし、これにメタノール中のマレイン酸を加えて結晶化し、沈殿する固体を濾取し、メタノールから再結晶して標記化合物 36 のマレイン酸塩を得る。

m.p.: 224-227℃ (分解) (マレイン酸塩として)。

元素分析: (C₁₄H₁₉N₉S₂·C₄H₄O₄として)

計算値 (%): C, 43.80; H, 4.70; N, 25.54;
S, 12.99。

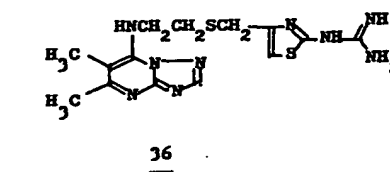
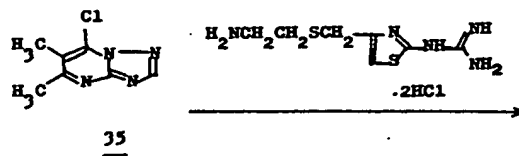
実測値 (%): C, 43.50; H, 4.64; N, 25.22;
S, 12.95。

実施例 102

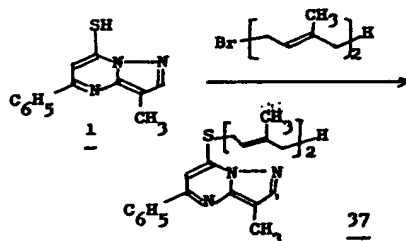
7-(3,7-ジメチル-2,6-オクタジエニル)チオ-3-メチル-5-フェニルピラゾロ(1,5-a)ピリミジン 37

実施例 101

7-[N-(2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)メチルチオ)エチルアミノ]-5,6-ジメチル-(1,2,4)トリアゾロ(1,5-a)ピリミジン 36



7-クロロ-5,6-ジメチル-(1,2,4-トリアゾロ(1,5-a)ピリミジン 35 0.61 g をエタノール 10 ml に溶かし、室温でトリエチルアミン 0.61 g、4-(2-アミノエチル)チオメチル-2-グアニジノチアゾール・二塩酸塩 0.37



7-メルカプト-3-メチル-5-フェニルピラゾロ(1,5-a)ピリミジン 1 482 呼 (2 mmol) の DMF 溶液 20 ml に K₂CO₃ 150 呼 およびゲラニルブロミド 543 呼 (2.5 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を200 ml の水に加え AcOEt 100 ml で2回抽出する。AcOEt 抽出液を合わせて水 200 ml で洗浄後、無水芒硝にて乾燥し、溶媒を減圧下留去する。残留油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-エーテル(10:1)により溶出する画分より標記化合物 37 65.0 呼 (収率: 86%) を黄色油状物として得る。

元素分析: (C₂₃H₂₇N₃Sとして)

計算値 (%): C, 73.17; H, 7.21; N, 11.13;

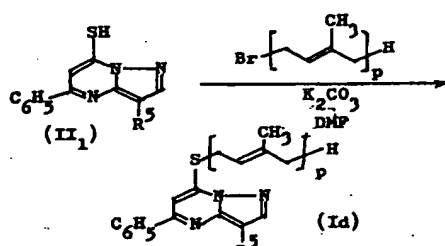
S, 8.49

実測値 (%): C, 73.16; H, 7.20; N, 11.07;

S, 8.52。

NMR(CDCl₃) δ: 1.57(3H, s), 1.63(3H, s), 1.80(3H, s), 1.92-2.23(4H, m), 2.40(3H, s), 3.83(2H, d, J=8Hz), 4.80-5.20(1H, m), 5.40(1H, t, J=7Hz), 6.95(1H, s), 7.20-8.15(5H, m), 7.93(1H, s)。

実施例 103~106



実施例 102と同様にDMFを溶媒として用い、

K₂CO₃の存在下にポリブレンプロミドとメル

カプト体を反応させて7-ポリブレンニルチオ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体を得る。

表8に実施例103~106で得た化合物の構造、収率および反応条件を示し、表9にその物理恒数を示す。

(以下余白)

表 8

実施例 No.	P	R ⁵	収率(%)	仕込量 mmol		使用量	
				(II ₁)	ポリブレンプロミド	K ₂ CO ₃ (g)	DMF(ml)
103	3	CH ₃	79	482(2)	856(3)	0.250	10
104	2	H	97.6	510(2.24)	760(3.50)	0.276	10
105	3	H	98	450(2)	627(2.2)	0.150	10
106	4	H	99.6	430(1.89)	800(2.26)	0.150	10

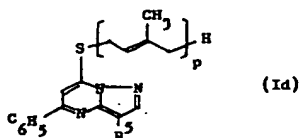


表 9

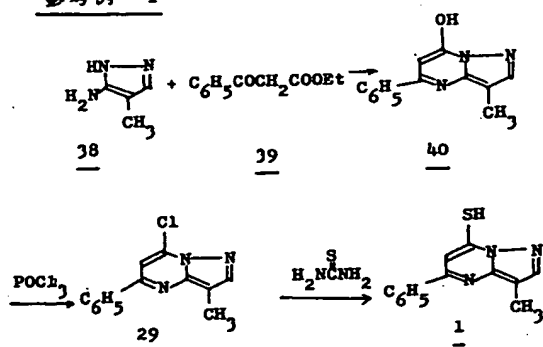
実施例 No.	分子式	元 素 分 析								NMR (CDCl ₃) δ
		計 算 値 (%)				実 測 値 (%)				
		C	H	N	S	C	H	N	S	
103	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ S	75.46	7.92	9.43	7.19	75.43	7.96	9.35	7.06	1.59(3H, s), 1.66(3H, s), 1.68(3H, s), 1.80(3H, s), 1.90-2.20(8H, m), 2.43(3H, s), 3.82(2H, d, J=8Hz), 4.90-5.25(2H, m), 5.48(1H, t, J=7Hz), 7.02(1H, s), 7.42-8.20(5H, m), 8.00(1H, s)
104	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ S	72.69	6.93	11.56	8.82	72.44	6.64	11.50	8.69	1.58(3H, s), 1.64(3H, s), 1.80(3H, s), 1.95-2.20(4H, m), 3.82(2H, d, J=8Hz), 4.86-5.20(1H, m), 5.42(1H, t, J=7Hz), 6.70(1H, d, J=2Hz), 7.08(1H, s), 7.40-8.10(5H, m), 8.17(1H, d, J=2Hz)
105	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ S	75.13	7.71	9.73	7.43	75.49	7.78	9.78	7.56	1.58(3H, s), 1.66(3H, s), 1.68(3H, s), 1.80(3H, s), 1.82-2.20(8H, m), 3.80(2H, d, J=8Hz), 4.85-5.20(2H, m), 5.40(1H, t, J=7Hz), 6.68(1H, d, J=2Hz), 7.03(1H, s), 7.32-8.10(5H, m), 8.16(1H, d, J=2Hz)

表 9 (つづき)

実施例 No.	分子式	元 素 分 析								NMR (CDCl ₃) δ
		計 算 値 (%)				実 測 値 (%)				
		C	H	N	S	C	H	N	S	
106	C ₃₂ H ₄₁ N ₃ S	76.91	8.27	8.41	6.42	76.97	8.24	8.33	6.44	1.60, 1.66, 1.80 (各 s, 15H), 1.90-2.20 (12H, m), 3.85 (2H, d, J=8Hz), 4.90-5.24 (3H, m), 5.42 (1H, t, J=7Hz), 6.68 (1H, d, J=2Hz), 7.05 (1H, s), 7.40-8.15 (5H, m), 8.18 (1H, d, J=2Hz)

(以下余白)

参考例 1



(1) 7-ヒドロキシ-3-メチル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 40
ベンゾイル酢酸エチルエステル 39 6.9 g, 5-アミノ-4-メチルピラゾール 38 3.5 g を酢酸 20 ml に溶かし、4 時間加熱還流する。酢酸を減圧留去して得られる結晶をエタノール-AcOEt で洗浄後、乾燥すると、標記化合物 40 5.75 g (収率: 71%) を得る。

m.p.: 259-261°C (分解) (エタノールより再結晶)。

元素分析: (C₁₃H₁₁N₃O として)

Cl, 14.55

実測値 (%): C, 64.15; H, 4.10; N, 17.43;

Cl, 14.61。

IR (Nujol): 1620 cm⁻¹。

NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (3H, s), 7.30 (1H, s), 7.37-7.63 (3H, m), 8.03 (1H, s), 7.97-8.23 (2H, m)。

(3) 7-メルカプト-3-メチル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 1

(2) で得た化合物 29 1.21 g とチオ尿素 7.6 g のエタノール 230 ml の懸濁液を 30 分間還流する。冷却後、析出結晶をろ取りし、5% 水酸化カリウム水溶液 350 ml に加え、30 分間攪拌する。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸 22 ml で中和する。得られる黄色結晶をろ取りし、水、エタノールで洗浄し、乾燥すると標記化合物 1 1.04 g (収率: 86%) が得られる。

m.p.: 250-260°C (分解) (エタノールより再結晶)

特開昭61- 57587 (32)

計算値 (%): C, 69.32; H, 4.92; N, 18.65。

実測値 (%): C, 69.33; H, 4.85; N, 18.72。

IR (Nujol): 3160, 1670, 1630,

1590 cm⁻¹。

NMR (CD₃OD) δ: 2.23 (3H, s), 5.93 (1H,

s), 7.77 (1H, s), 7.47-

7.90 (5H, m)。

(2) 7-クロロ-3-メチル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 29

(1) で得た化合物 40 1.35 g をオキシ塩化リン 5.0 ml と N,N'-ジメチルアニリン 5 ml に懸濁し、1.5 時間加熱還流する。減圧下でオキシ塩化リンを留去し、残渣を AcOEt-水に分配する。有機層を分けて、無水芒硝で乾燥後、濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンで溶出すると標記化合物 29 1.21 g (収率: 83%) が得られる。

m.p.: 89-90°C (ローヘキサンより再結晶)

元素分析: (C₁₃H₁₀N₃Cl として)

計算値 (%): C, 64.07; H, 4.14; N, 17.24;

元素分析: (C₁₃H₁₁N₃S として)

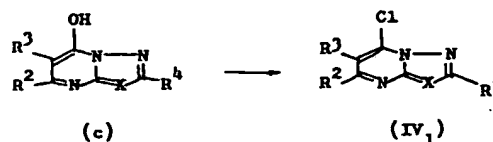
計算値 (%): C, 64.71; H, 4.59; N, 17.41;

S, 13.29

実測値 (%): C, 64.81; H, 4.42; N, 17.36;

S, 13.44

参考例 2-11



(式中、R², R³, R⁴, X, および R' は前記と同意義である。)

(1) 化合物(a)と化合物(b)の酢酸溶液を数時間加

熱還流後、冷却し、析出する結晶を濾取し、適当な溶媒で洗浄後、乾燥して化合物(C)を得る。

(2) 化合物(C)とオキシ塩化リンおよび、必要に応じて添加したN,N-ジメチルアニリンの混合物を数分から数時間加熱還流後、オキシ塩化リンを留去する。残渣に水を加え、アンモニア水溶液などで中和して(1)得られる結晶を乾燥するかまたは(1)さらにジクロロメタンで抽出し、有機層を集め無水芒硝で乾燥後、減圧濃縮することによりクロル体(IV₁)を得る。

(3) クロル体(IV₁)、チオ尿素、およびエタノールの懸濁液を数十分加熱還流し、冷却後、析出結晶を濾取し、水酸化アルカリ水溶液(5%水酸化カリウムまたは5%水酸化ナトリウムなど)を加え、攪拌後、不溶物を濾出し、濾液を酢酸などで中和する。得られる結晶を水で洗浄し、乾燥させ、メルカプト体(II)を得る。

参考例2~11の化合物は原則として上記の(1)、(2)、(3)の方法に順次従って製造した。但し、参考例2-(1)および参考例3-(2)については反応条件

時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水500mlを加え、活性炭処理した後、濃塩酸にて酸性とし析出結晶を濾取して、水、エタノールで洗浄して標記化合物42 7.4g(収率: 39.7%)を得る。

m.p.: 290℃以上(メタノールより再結晶)。

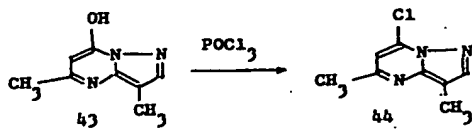
元素分析: (C₇H₇N₃O として)

計算値(%): C, 56.37; H, 4.73; N, 28.17

実測値(%): C, 56.60; H, 4.80; N, 28.06。

参考例3-(2)

7-クロロ-3,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 44

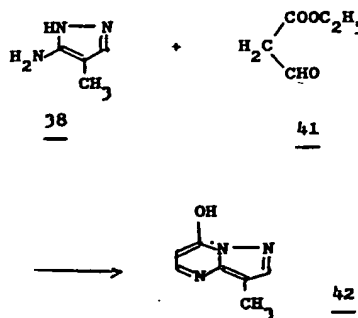


4-ジメチルアミノピリジン1.83gのアセトニトリル溶液にオキシ塩化リン4.65gを加え、40℃で1時間攪拌した後、7-ヒドロキシ-3,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 43

の詳細が異なるので次に説明する。その他については、各化合物の構造と収率を表10に、また(1)、(2)、(3)の反応条件の詳細を表11に、さらに各化合物の物理恒数を表12にまとめた。

参考例2-(1)

7-ヒドロキシ-3-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 42



砂状ナトリウム5.75gのトルエン100ml懸濁液に室温にてAcOEt 22g、次いでギ酸エチル18.5gを滴下し、23時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に3-アミノ-4-メチルピラゾール 38 とエタノール100mlを加え、6

235gを加え、室温で20分攪拌後、さらに20分加熱還流し、参考例1-(2)と同様に処理して標記化合物44 2.3g(収率: 88.3%)を得る。

m.p.: 113~115℃(n-ヘキサンより再結晶)。

元素分析: (C₈H₈N₃Cl として)

計算値(%): C, 52.90; H, 4.44; N, 23.14;

Cl: 19.52

実測値(%): C, 52.88; H, 4.49; N, 23.14;

Cl: 19.61。

(以下余白)

表 10

参考例 No	X	R ²	R ³	R ⁴	(C) の 収率 (%)	(IV ₁) の 収率 (%)	(II) の 収率 (%)
2	C-CH ₃	H	H	H	39.7	85	94.8
3	C-CH ₃	CH ₃	H	H	86.5	88.3	94.4
4	C-Ph	Ph	H	H	市販品	94.8	93.4
5	N	CH ₃	CH ₃	H	64	84	70
6	N	CH ₃	CH ₃	CH ₃	68	92	66
7	N	CH ₃	C ₂ H ₅	H	80	80	68
8	N	CH ₃	H	H	市販品	90.5	66
9	N	CH ₃	H	CH ₃	55.4	96	54.9
10	N	CH ₃	H	n-Pr	68.9	94.6	26.1
11	N	Ph	H	H	26.3	61.3	62.9

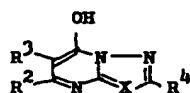


表 11 (その1)

(c)

参考例 No (1)	仕込量 (g)		溶 媒 (使用量 ml)	反応時間 (時間)	洗浄液
	化合物 (a)	化合物 (b)			
2	先に詳しく記載				
3	1	3.1	AcOH (2.3)	7	EtOH
4	市販	—	—	—	—
5	25	52	AcOH (200)	5	H ₂ O
6	25	44	AcOH (160)	5	H ₂ O
7	22	52	AcOH (175)	16	H ₂ O
8	市販	—	—	—	—
9	15	23.9	AcOH (150)	4	Et ₂ O
10	6.8	8.4	AcOH (80)	4	Et ₂ O
11	17	46.7	AcOH (150)	8 (後、一夜 放置)	Et ₂ O

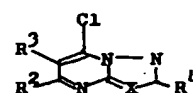


表 11 (その2)

(IV₁)

参考例 No (2)	仕 込 量		N,N-ジメチル アニリン (ml)	反応時間 (分)
	化合物(c) (g)	POCl ₃ (ml)		
2	2.71	27(ml)	1.8	30
3	先に詳しく記載			
4	2.87	10(ml)	1	30
5	32	175(ml)	—	180
6	31.5	160(ml)	—	180
7	20.7	115(ml)	—	180
8	18.8	100(ml)	—	40
9	16.5	80(ml)	—	90
10	5.5	30(ml)	—	45
11	4.5	35(ml)	—	50

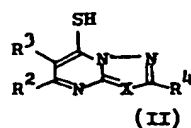


表 11 (その3)

参考例 No. (3)	仕 込 量 (g)		EtOH (使用量, ml)	反応時間 (分)
	化合物 (IV ₁)	チオ尿素		
2	5.03	4.57	120	20
3	2.3	1.92	50	30
4	2.75	1.37	40	15
5	30	15	500	30
6	34	15.8	500	30
7	20.6	10.4	330	30
8	10	9	100	30
9	10.7	8.9	180	30
10	5.7	4.1	50	30
11	9	0.66	50	30

表 12

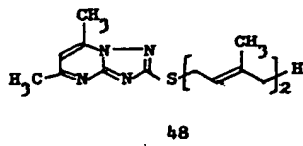
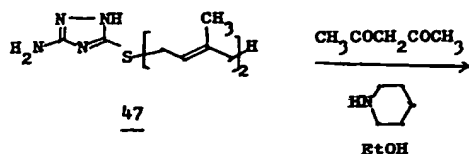
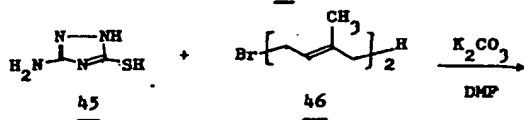
参考例 No.	融 点 (℃)		
	化合物 (C)	化合物 (IV ₁)	化合物 (II)
2	290 以上	91 - 93	300 以上
3	325 (分解)	113 - 115	277 - 294 (分解)
4	市 販 品	160 - 161	未精製のまま次に使用
5	294 - 299	142 - 149	300 - 302 (分解)
6	309 - 311	108 - 117	244 - 247
7	273 - 275	58 - 60	184 - 190 (分解)
8	市 販 品	152 - 154	265 以上
9	270 以上 (昇華)	148 - 150	300 以上
10	235 - 237	*1)	*2)
11	210 以上 (昇華)	168 - 170	270 以上 (分解)

*1) NMR (CDCl₃) δ : 0.83 - 1.2 (3H, t), 1.53 - 2.26 (2H, m), 2.63 (3H, s),
2.73 - 3.1 (2H, t), 6.9 (1H, s).

*2) NMR (DMSO) δ : 0.8 - 1.67 (3H, t), 1.43 - 2.13 (2H, m), 2.33 (3H, s),
2.6 - 2.97 (2H, t), 6.88 (1H, s)

参考例 12

5,7-ジメチル-2-(3,7-ジメチル-2,6-
-オクタジエニル)チオ-[1,2,4]トリアゾロ
(1,5- α)ピリミジン 48



(1) 3-アミノ-5-メルカプト-1,2,4-ト
リアゾール 45 1.16 g (10 mmol)、ゲラニ
ルブロミド 46 2.60 g (12 mmol) および無
水 K_2CO_3 750 等の混合物を DMF 溶液中にて

化合物 48 850 等 (収率: 67%) を得る。
m.p.: 94-95 °C (エーテル-ヘキサンより
再結晶)。

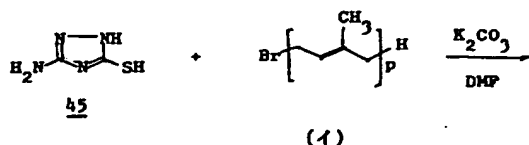
元素分析: ($C_{17}H_{24}N_4S$ として)

計算値 (%): C, 64.52; H, 7.64; N, 17.70;
S, 10.13

実測値 (%): C, 64.71; H, 7.66; N, 17.68;
S, 9.94。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60 (3H, s), 1.66 (3H, s),
1.78 (3H, s), 1.90-2.20
(4H, m), 2.63 (3H, s),
2.75 (3H, s), 3.98 (2H, d,
 $J=8$ Hz), 4.90-5.30 (1H,
m), 5.50 (1H, t, $J=7$ Hz),
6.75 (1H, s)。

参考例 13-14



(I)

特開昭61- 57587 (36)

室温で4時間攪拌後、水200 ml 中に加え、投入
してAcOEt 200 ml で2回抽出後、AcOEt 層
を水洗し、無水芒硝で乾燥後、溶媒留去して得ら
れる結晶性残渣をエーテル-メタノールより再結
晶してm.p. 81-83 °C の無色結晶として5-
アミノ-2-(3,7-ジメチル-2,6-オクタジ
エニル)チオ-1,2,4-トリアゾール 47 の1/5
水和物を得る。

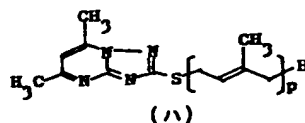
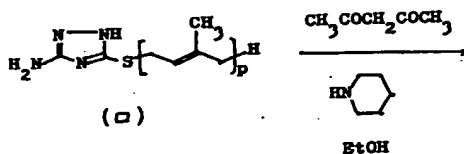
収率: 95%。

元素分析: ($C_{12}H_{20}N_4S \cdot \frac{1}{5} H_2O$)

計算値 (%): C, 56.31; H, 8.03; N, 21.89,
S, 12.52

実測値 (%): C, 56.57; H, 7.85; N, 21.66,
S, 12.50。

(2) (1) で得た化合物 47 1.01 g (4 mmol),
アセチルアセトン500 等 (5 mmol)、および
ピペリジン50 等を無水エタノール25 ml に加え、
24時間加熱還流させた後、反応液を減圧濃縮す
る。残留油状物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーに付し、エーテルより溶出する画分より標



(1) 参考例 12-(1) と同様に DMF を溶媒とし
て用い、 K_2CO_3 の存在下にポリブレンニルブロミ
ド (I) と 3-アミノ-5-メルカプト-1,2,4-
トリアゾール 45 とを室温で反応させて 3-ア
ミノ-5-ポリブレンニルチオ-1,2,4-トリアゾール
誘導体 (II) を得る。

(2) 化合物 (II), アセチルアセトン, ピペリジ
ンおよび無水エタノールを数時間加熱還流させて
5,7-ジメチル-2-ポリブレンニルチオ-[1,2,
4]トリアゾロ[1,5- α]ピリミジン誘導体 (I)
を得る。

表13に3-アミノ-5-ポリブレンルチオ-1,2,4-トリアゾール誘導体(ロ)の製造のための反応条件の詳細および各化合物の構造,収率,物理恒数を示し、表14に5,7-ジメチル-2-ポリブレンルチオ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体(ハ)の製造のための反応条件の詳細および各化合物の構造,収率,物理恒数を示す。

(以下余白)

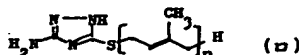


表 13

参考例 No	P	収率 (%)	仕込量 g(mmol)		使用量		分子式	元 素 分 析							
			化合物 45	ポリブレン プロシドイ	K ₂ CO ₃ (g)	DMF (ml)		計算値 (%)				実測値 (%)			
								C	H	N	S	C	H	N	S
13-11	3	88	1.16 (10)	3.42 (12)	0.750	15	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ S · 1/5 H ₂ O	63.00	8.83	17.29	9.89	63.00	8.72	17.20	9.72
14-11	4	77.2	1.16 (10)	4.0 (11.3)	0.750	20	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ S	67.99	9.34	14.42	8.25	67.83	9.26	14.26	7.94

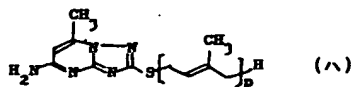
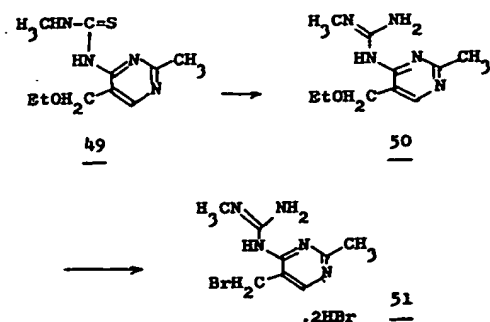


表 14

参考例 No	P	収率 (%)	仕込量 g(mmol)		使用量		融点(℃) (再結晶溶媒)	NMR(CDCl ₃) δ
			化合物(ロ)	アセチル アセトン	ピリミジン (mg)	EtOH (ml)		
13-12	3	82.6	0.961(3)	0.4(4)	100	25	74-76 (エーテル-ヘキサン)	1.60, 1.66, 1.78(各s, 12H), 1.85-2.30(8H, m), 2.60(3H, s), 2.70(3H, s), 3.98(2H, d, J=8Hz), 4.95-5.30(2H, m), 5.50(1H, t, J=7Hz), 6.70(1H, s)
14-12	4	69.3	1.46(3.76)	0.4(4)	100	25	—	1.60, 1.68, 1.80(各s, 15H), 1.90-2.30(12H, m), 2.60(3H, s), 2.70(3H, s), 3.98(2H, d, J=8Hz), 4.90-5.30(3H, m), 5.50(1H, t, J=7Hz), 6.73(1H, s)

参考例 15

5-ブロモメチル-2-メチル-4-(2-メチルグアニジノ)ピリミジン・二臭化水素酸塩 51



N-(2-メチル-5-エトキシメチル-ピリミジン-4-イル)-N'-メチル-チオウレア 49 0.72g (特開昭57-203064) の14% -アンモニア-メタノール30ml溶液に酸化水銀1.2gを室温で加え、15分攪拌する。沈殿物を濾過して除き、濾液を減圧留去、残留物をn-ヘキサンにて結晶化、洗浄し、乾燥すると、2-メチル-5-エトキシメチル-4-(2-メチルグアニジノ)ピリミジン 50 0.65g (収率: 94%)

試験方法

絶食した食用カエルの摘出胃の筋層から粘膜を剝離し、内径14mmのガラス管に粘膜側を内側に、漿膜側を外側にして装着した。粘膜側のガラス管内に6mlの塩類溶液Aを入れ、100%酸素を通気した。ガラス管は95%酸素-5%二酸化炭素を通気している塩類溶液Bに浸し、ヒスタミン(10^{-6} M)を漿膜側の塩類溶液Bに加えたときの塩類溶液A中の酸分泌量およびヒスタミン(10^{-6} M)と被験化合物(10^{-4} M)を加えたときの塩類溶液A中の酸分泌量の測定を次のように行った。即ち、15分毎に粘膜側の塩類溶液を取り出し、0.01N水酸化ナトリウムにて終末点pH=5.0まで滴定した。

(mM)	NaCl	KCl	CaCl ₂	MgCl ₂	KH ₂ PO ₄	グルコース
塩類溶液A	105	4	2	1	1	11
塩類溶液B	87	4	2	1	1	11

を得る。

m.p.: 136-139℃ (AcOEtより再結晶)。

元素分析: (C₁₁H₁₇N₅Oとして)

計算値(%): C, 53.79; H, 7.67; N, 31.37

実測値(%): C, 53.64; H, 7.69; N, 31.24。

上で得た化合物 50 0.62gを臭化水素酸一酢酸15mlに溶かし、4時間加熱還流後、反応液を減圧下留去し、残渣をエタノール-エーテルで洗浄して標記化合物 51 0.48g (収率: 41%)を得る。(実施例40の原料化合物として用いた) m.p.: 125-128℃ (分解)。

NMR(DMSO)δ: 2.58(3H, s), 2.95(3H, d, J=6Hz), 1.03(1H, broad)。

ハ、発明の効果

以下に実験例を挙げて本発明目的化合物(I)の抗潰瘍作用を示す。

実験例 1

食用カエルの剝離胃粘膜における酸分泌抑制作用

被験化合物

- 7-ベンジルチオ-3-メチル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (実施例1-11)
- 7-ベンジルスルフィニル-3-エトキシカルボニル-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (実施例16-12)
- 7-(2-ピリジルメチルスルフィニル)-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (実施例18-12)
- 7-(2-ピリジルメチルスルフィニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (実施例23-12)
- 7-(2-グアニジノチアゾール-4-イルメチルチオ)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (実施例28-11)
- 7-(4-フルオロベンジルスルフィニル)

- 5,6-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例33-(2))
- (7) 7-(4-メチルベンジルスルフィニル)-5,6-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例37-(2))
- (8) 7-(2-ピリジルメチルスルフィニル)-5,6-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例39-(2))
- (9) 7-ベンジルスルフィニル-2,5,6-トリメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例42-(2))
- (10) 7-(2-フルオロベンジルスルフィニル)-5-メチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例50-(2))
- (11) 7-(3-フルオロベンジルスルフィニル)-2,5-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例72-(2))
- (12) 7-ベンジルスルフィニル-5-メチル-2-n-プロピル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例73-(2))
- (13) 7-(N-2-(2-グアニジノチアゾール-4-イルメチルチオ)エチルアミノ)-5,6-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例101)
- (14) シメチジン (対照薬)
- 5-メチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例51-(2))
- (15) 7-(3-クロロベンジルスルフィニル)-5-メチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例54-(2))
- (16) 7-(2,4-ジクロロベンジルスルフィニル)-5-メチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例56-(2))
- (17) 7-ベンジルスルフィニル-2,5-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例67-(2))
- (18) 7-(2-クロロベンジルスルフィニル)-2,5-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン
(実施例70-(2))
- (19) 7-(4-クロロベンジルスルフィニル)-

結 果

被 験 化合物	酸分泌抑制	被 験 化合物	酸分泌抑制
(1)	++	(1)	+
(2)	++	(2)	+
(3)	+	(3)	+
(4)	++	(4)	++
(5)	+	(5)	+
(6)	++	(6)	++
(7)	+	(7)	+
(8)	+	(8)	+++
(9)	+	(9)	+
(10)	++		

表示法

ヒスタミンによる酸分泌を

ほぼ完全に抑制する場合 ++

中程度に抑制する場合 ++

わずかに抑制する場合 +

実験例 2

ラット灌流胃における酸分泌抑制作用

試験方法

体重約300gのJCL-SD雄性ラットを24時間絶食させた後、ウレタン麻酔し、気管および頸静脈にカニユーレを挿入した。腹部を正中線に沿って切開し、幽門部と食道にカニユーレを挿入して固定した。食道カニユーレを通して37℃の生理食塩水で胃内腔を灌流し(1ml/分)、幽門カニユーレより灌流液を集め、一定時間毎に0.01N水酸化ナトリウムで滴定して酸分泌量を測定した。ヒスタミン・二塩酸塩3mg/kg/時間を連続的に頸静脈カニユーレより注入し、90分後に被験化合物を腹腔内投与し(対照薬のシメチジンは静脈内投与した)、さらに90分間灌流液の酸分泌量を前記と同様にして測定し、被験化合物により最大に抑制された場合の酸分泌量を知った。

被験化合物

- (1) 7-ベンジルチオ-3-メチル-5-フェニルピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

(実施例67-(2))

- (2) 7-(2-クロロベンジルスルフィニル)-2,5-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

(実施例70-(2))

- (3) 7-(4-クロロベンジルスルフィニル)-2,5-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

(実施例72-(2))

- (4) 7-{N-2-(2-グアニジノチアゾール-4-イルメチルチオ)エチルアミノ}-5,6-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

(実施例101)

- (5) シメチジン (対照薬)

評価法

ヒスタミン・二塩酸塩注入から90分後の酸分泌量と被験化合物投与後の最大抑制時の酸分泌量とから酸分泌抑制率(%)を算出して示す。

(実施例1-(1))

- (2) 7-ベンジルスルフィニル-3-エトキシカルボニル-5-メチルピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

(実施例16-(2))

- (3) 7-(2-フルオロベンジルスルフィニル)-5-メチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

(実施例50-(2))

- (4) 7-(3-フルオロベンジルスルフィニル)-5-メチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

(実施例51-(2))

- (5) 7-(3-クロロベンジルスルフィニル)-5-メチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

(実施例54-(2))

- (6) 7-ベンジルスルフィニル-2,5-ジメチル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリミジン

結果

被験化合物	投与量(mg/kg)	酸分泌抑制率(%)
(1)	10	43.0
(2)	10	61.0
(3)	10	71.0
(4)	10	70.0
(5)	3	77.0
(6)	5.2	59.2
(7)	10	71.0
(8)	10	66.4
(9)	10	49.3
(10)	3	85.0

(以下余白)

実験例2においてシメチジンは静脈内投与で投与量3mg/kgのときの酸分泌抑制率(%)であり、本発明化合物は腹腔内投与量3, 5.2, 10mg/kgのときの酸分泌抑制率(%)である。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光

